

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-329652

(43) 公開日 平成6年(1994)11月29日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 307/80				
A 6 1 K 31/34	A E D	9454-4C		
31/38		9454-4C		
C 0 7 D 307/81				
407/12	3 0 7	7602-4C		

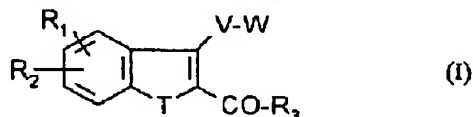
審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 57 頁)

(21) 出願番号	特願平6-115923	(71) 出願人	390023607 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト BAYER AKTIENGESELLS CHAFT ドイツ連邦共和国デー51368 レーフエル クーゼン (番地なし)
(22) 出願日	平成6年(1994)5月2日	(72) 発明者	リュディガー・フィツシャー ドイツ42115ブツベルタール・パールケシ ユトラーセ5
(31) 優先権主張番号	9 3 0 9 3 2 4 . 3	(72) 発明者	ガルリエレ・プロインリヒ ドイツ42115ブツベルタール・クラウディ ウスベーク9
(32) 優先日	1993年5月6日	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾフラニル-及びチオフエニル-アルカンカルボン酸誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】一般式 (I) のベンゾフラニル-及びチオフエニル-アルカン-カルボン酸誘導体、それらの製造法ならびに当該化合物を含む薬剤。



〔式中、 $R^1$ ,  $R^2$  は水素、ハロゲン、 $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^5$ ,  $-NR^6$ ,  $R^7$  であり； $R^3$  は $-OH$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ 等であり； $T$ は $O$ また $S$ を、 $V$ は $C_2 \sim C_6$ アルキレンまたはアルケニレンを、 $W$ は $-CN$ 、テトラゾリル、 $-COOH$ ,  $-CONH_2$ 等を表わし； $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  は水素、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $5 \sim 7$ 員の複素環基等を表わし； $R^6$  は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルを表わす〕

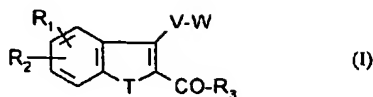
【効果】一般式 (I) により与えられる化合物が多分食細胞ホスホジエステラーゼ活性の阻害により酸素ラジカル生成を阻害し、そして細胞環式AMP濃度を高める。

1

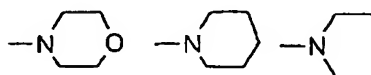
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一もしくは相異なり、かつ水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルまたは式 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ もしくは $-NR^3R^3$ の基を表わし、ここに $R^3$ は水素または炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は同一もしくは相異なり、かつ水素、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、またはN、S及びOよりなる群からのヘテロ原子3個までを有し、随時ハロゲン、シアノ、ニトロまたは各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もし\*



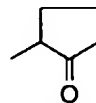
の残基またはフェニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1～3置換されていてもよく、ここに全ての環は随時ニトロ、ハロゲン、カルボキシまたは各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1～3置換されていてもよい、またはアルキルもしくはアルケニルは式 $-CO-NR^8R^9$ の基で置換される直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わし、ここに $R^8$ 及び $R^9$ は同一もしくは相異なり、かつフェニル、アダマンチル、炭素原子3～7個を有するシクロアルキル、ベンジル、水素、ホルミル、各々炭素原子6個までを有し、かつ随時カルボキシ、ヒドロキシまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシカルボニルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニルを表わすか、 $R^8$ 及び $R^9$ は窒素原子と一緒に5～7員の飽和もしくは不飽和の複素環を形成するか、或いは $R^8$ はヒドロキシ基、ジフルオロメチルまたは式 $-SO_2-X$ の基の保護基を表わし、ここにXはトリフルオロメチル、フェニルまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、Tは酸素または硫黄原子を表わし、Vは各々炭素原子2～8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンまたはアルケニレンを表わし、Wはシアノ、テトラゾリルまたは式 $-CO-R^{10}$ 、 $-CO-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{13}-SO_2-R^{14}$ もしくは $PO(OR^{15})(OR^{16})$ の基、或いは式

【化4】

2

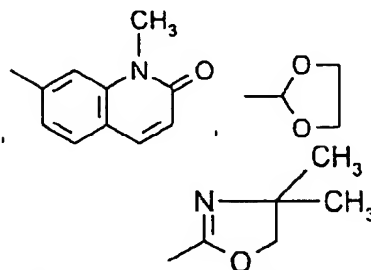
\*くは相異なる置換基で置換されていてもよい5～7員の飽和もしくは不飽和の複素環を表わすか、式

【化2】



の残基を表わすか、或いは各々炭素原子8個までを有し、かつ各々随時トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたはN、S及びOよりなる群からのヘテロ原子3個までを有し、かつ芳香族環が融合し得る5～7員の飽和もしくは不飽和の複素環、N-メチル置換されたイミダゾリル、式

【化3】

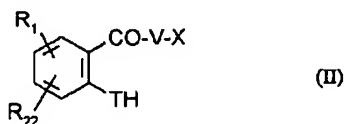


の残基を表わし、ここに $R^{10}$ はヒドロキシ、炭素原子3～7個を有するシクロアルキルオキシまたは炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを表わし、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は同一もしくは相異なり、かつ水素、フェニル、または各々炭素原子6個までを有し、かつ随時ヒドロキシで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアシルを表わすか、 $R^{11}$ は水素を表わすし、そして $R^{12}$ はヒドロキシを表わすか、或いは $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒に5または6員の飽和複素環を形成し、 $R^{14}$ は炭素原子6個までを有し、随時フェニルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わすか、或いは随時ハロゲン、シアノ、ニトロまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルよりなる群からの置換基で置換されていてもよいフェニルを表わし、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ は同一もしくは相異なり、かつ水素または炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $R^{17}$ はヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、テトラゾリル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、各々炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは式 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(O)$ 、 $SO_2-R^{19}$ もしくは $-SO_2NR^{20}R^{21}$ の基よ

りなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されるフェニルを表わし、ここにaは0または1の数を表わし、 $R^{1'}$ 及び $R^{1''}$ は $R^{1'}$ 及び $R^{1''}$ に対して上に示す意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なるか、或いは $R^{1'}$ は水素を表わし、 $R^{1''}$ は炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルを表わし、 $R^{1''}$ は上記の $R^{1'}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なり、そして $R^{1''}$ 及び $R^{1''}$ は上記の $R^{1'}$ 及び $R^{1''}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なる、のベンゾフラニル-及び-チオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体。

【請求項2】 [A]一般式(II)

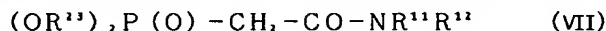
【化5】



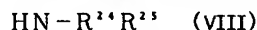
式中、 $R^1$ 、 $T$ 、 $W$ 及び $V$ は上記の意味を有し、 $R^{22}$ は式-OR''の基を表わし、ここに $R''$ は上記の $R^4$ の意味を有するが、水素を表わさない、の化合物を不活性溶媒中及び塩素の存在下にて常法による環化下で一般式(III)



式中、 $R^3$ は上記の意味を有し、そして $Y$ は代表的な脱離基例えば塩素、臭素、ヨウ素、トシルまたはメチレー\*



式中、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は上記の意味を有し、 $R^{22}$ は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わす、の化合物と反応させ、遊離のヒドロキシル官能基( $R^4=H$ )の場合、保護基を常法により除去し、酸( $R^{10}=OH$ )の場合、エステルを加水分解し、エステルの変法( $R^{10} \neq OH$ )の場合、酸を常※



式中、 $R^{14}$ 及び $R^{15}$ は上記の $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ の意味を有し、そして $R^{14}$ 及び $R^{15}$ は上記の意味を有する、を用い、直接エステルから出発するか、または遊離カルボン酸から出発して適当ならば上のもの及び/または補助剤の存在下で続いてスルホンアミド化のアミド化を行うことを特徴とする、請求項1に記載のベンゾフラニル-及びチオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体の製造方法。

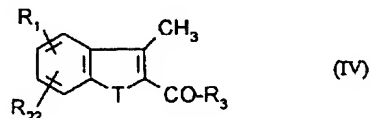
【請求項3】 少なくとも1つの請求項1に記載のベンゾフラニル-及びチオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体を含む薬剤。

【発明の詳細な説明】

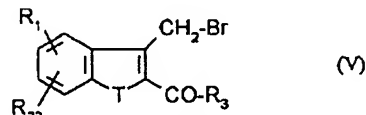
【0001】本発明はベンゾフラニル-及びチオフェニル-アルカンカルボン酸誘導体、その製造方法並びにその薬剤における使用に関する。

【0002】食細胞のNADPHオキシダーゼが過酸化物質ラジカル陰イオンに対する生理学的原料及びこのものから誘導される病原体に対する防御において重要である

\*ト、好ましくは臭素を表わす、の化合物と反応させ、[B]Vがアルケニルを表わす場合、一般式(IV)【化6】

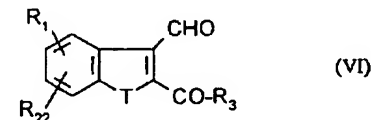


式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $T$ 及び $R^{22}$ は上記の意味を有する、の化合物を最初に不活性溶媒中及び触媒の存在下におけるN-ブロモスクシンイミドとの反応により一般式(V)【化7】



式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $T$ 及び $R^{22}$ は上記の意味を有する、の化合物に転化させ、次に続いて一般式(VI)

【化8】



式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $T$ 及び $R^{22}$ は上記の意味を有する、の化合物に加水分解し、最後の工程で不活性溶媒中及び塩基の存在下で一般式(VII)

※法により触媒の存在下で適当なアルコールを用いてエステル化し、そしてアシド及びスルホンアミド( $R^4/R^5$ / $R^7=-CONR^8R^9$ / $W=-CONR^{11}R^{12}$ / $-CONR^{11}-SO_2R^{14}$ )の場合、式(VIII)のアミンまたは式(IX)のスルホンアミン



反応性酸素種であることは公知である。炎症工程において未制御の生成は組織の損傷を生じさせる。更に食細胞環式AMPの上昇が酸素ラジカル生成を阻害し、そしてこの細胞機能が凝集または酸素放出の如き他のものより敏感であることは公知である(Inb. Arch. Allergy Immunol., 第97巻:194~199頁、1992参照)。

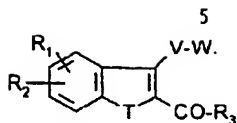
【0003】リボキシゲナーゼ阻害作用を有するベンゾフラン-及びベンゾチオフェン誘導体はヨーロッパ特許第146,243号に記載される。

【0004】驚くべきことに一般式(I)により与えられる化合物が多食細胞ホスホジエステラーゼ活性の阻害により酸素ラジカル生成を阻害し、そして細胞環式AMP濃度を高めることが見いだされた。

【0005】本発明は一般式

【0006】

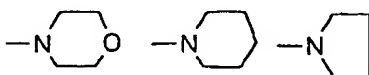
【化9】



(I)

【0007】式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一もしくは相異なり、かつ水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルまたは式 $-OR^4$ 、 $-SR^5$ もしくは $-NR^6R^7$ の基を表わし、ここに $R^4$ は水素または炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^7$ は同一もしくは相異なり、かつ水素、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、またはN、S及びOよりなる群からのヘテロ原子3個までを有し、随時ハロゲン、シアノ、ニトロまたは各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で置換されていてもよい5～7員の飽和もしくは不飽和の複素環を表わすか、式

\*



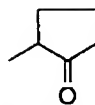
【0011】の残基またはフェニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1～3置換されていてもよく、ここに全ての環は随時ニトロ、ハロゲン、カルボキシまたは各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1～3置換されていてもよいが、またはアルキルもしくはアルケニルは式 $-CO-NR^8R^9$ の基で置換される直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わし、ここに $R^8$ 及び $R^9$ は同一もしくは相異なり、かつフェニル、アダマンチル、炭素原子3～7個を有するシクロアルキル、ベンジル、水素、ホルミル、各々炭素原子6個までを有し、かつ随時カルボキシ、ヒドロキシまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシカルボニルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニルを表わすか、 $R^8$ 及び $R^9$ は窒素原子と一緒に5～7員の飽和もしくは不飽和の複素環を形成するか、或いは $R^8$ はヒドロキシ基、ジフルオロメチルまたは式 $-SO_2-X$ の基の保護基を表わし、ここにXはトリフルオロメチル、フェニルまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、Tは酸素または硫黄原子を表わし、Vは各々炭素原子2～8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンまたはアルケニレンを表わし、Wはシアノ、テトラゾリルまたは式 $-CO-R^{10}$ 、 $-CO-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{13}-SO_2-R^{14}$ もしくは $PO(OR^{15})(OR^{16})$ の基、或いは式

【0012】

【化12】

\*【0008】  
【化10】

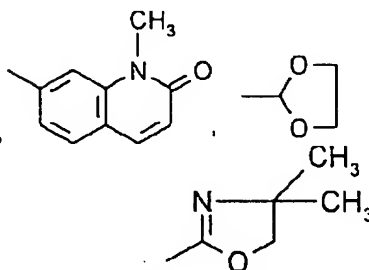
6



【0009】の残基を表わすか、或いは各々炭素原子8個までを有し、かつ各々随時トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたはN、S及びOよりなる群からのヘテロ原子3個までを有し、かつ芳香族環が融合し得る5～7員の飽和もしくは不飽和の複素環、N-メチル置換されたイミダゾリル、式

【0010】

【化11】



【0013】の残基を表わし、ここに $R^{10}$ はヒドロキシ、炭素原子3～7個を有するシクロアルキルオキシまたは炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを表わし、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は同一もしくは相異なり、かつ水素、フェニル、または各々炭素原子6個までを有し、かつ随時ヒドロキシルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアシルを表わすか、 $R^{11}$ は水素を表わすし、そして $R^{12}$ はヒドロキシルを表わすか、或いは $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は窒素原子と一緒に5または6員の飽和複素環を形成し、 $R^{14}$ は炭素原子6個までを有し、随時フェニルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わすか、或いは随時ハロゲン、シアノ、ニトロまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルよりなる群からの置換基で置換されていてもよいフェニルを表わし、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ は同一もしくは相異なり、かつ水素または炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $R^{17}$ はヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、テトラゾリル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、各々炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは式 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-O$ 、 $SO_2-R^{19}$ もしくは $-SO_2NR^{19}R^{20}$

<sup>1</sup>の基よりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1～3置換されるフェニルを表わし、ここにaは0または1の数を表わし、R<sup>1'</sup>及びR<sup>1''</sup>はR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>に対して上に示す意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なるか、或いはR<sup>17</sup>は水素を表わし、R<sup>18</sup>は炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルを表わし、R<sup>19</sup>は上記のR<sup>14</sup>の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なり、そしてR<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>は上記のR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なる、のベンゾ

フラニル-及び-チオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体並びにその塩に関する。  
【0014】また本発明によるベンゾフラニル-及び-チオフェニル-アルカンカルボン酸誘導体はその塩の形態で存在し得る。一般に、有機または無機塩基または酸との塩をここに挙げ得る。

【0015】本発明に関して生理学的に許容し得る塩が好ましい。ベンゾフラニル-及び-チオフェニル-アルカンカルボン酸誘導体の生理学的に許容し得る塩は遊離カルボキシル基を含む本発明による物質の金属またはアン

モニウム塩であり得る。殊に好適であるものは例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、及びまたアンモニウムから誘導されるアンモニウム塩、或いはアミン例えばエチルアミン、ジ-もしくはトリエチルアミン、ジ-もしくはトリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、アルギニン、リジンまたはエチレンジアミン塩である。  
【0016】また生理学的に許容し得る塩は本発明による化合物と無機または有機酸との塩であり得る。ここに好適な塩は無機酸例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸または硫酸とのもの、或いは有機カルボン酸またはスルホン酸例えば酢酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸との塩である。

【0017】本発明による化合物は像及び鏡像（エナンチオマー）として挙動するか、または像及び鏡像として挙動しない（ジアステレオマー）かのいずれかである立体異性形態で存在し得る。本発明は対掌体及びラセミ形、並びにジアステレオマー混合物の両方に関する。ジアステレオマーと同様にラセミ形は公知の方法で立体異性的に均一な成分に分離し得る。

【0018】上記の定義に関連するヒドロキシル保護基は一般にトリメチルシリル、t-ブチル-ジメチルシリル、ベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、アセチル、ヒトラヒドロピラニル及びベンゾイルよりなる群からの保護基を表わす。

【0019】複素環は一般にヘテロ原子として3個までの酸素、硫黄及び/または窒素原子を含み、かつ更に芳香環を融合し得る5～7員、好ましくは5～6員の、飽和もしくは不飽和の環を表わす。

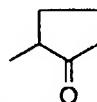
【0020】1個の酸素、硫黄及び/または2個までの窒素原子を有し、またベンゼン環に融合し得る5及び6員の環が好ましい。

【0021】好適なものとして次のものが挙げられる：チエニル、フリル、ピロリル、ビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサゾリル、シンノイル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、モルホリニル、ピロリジニル、ビベリジニルまたはベラジニル。

【0022】好適な一般式(I)の化合物はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一もしくは相異なり、かつ水素、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、トリフルオロメチルまたは式-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>もしくは-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>の基を表わし、ここにR<sup>4</sup>が水素、または炭素原子3個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が同一もしくは相異なり、かつ水素、随時フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロまたは各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、キノリル、ビリジル、イミダゾリル、1,3-チアゾリルまたはチエニルを表わすか、式

【0023】

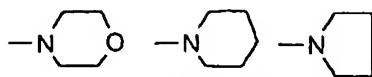
【化13】



【0024】の残基を表わすか、或いは各々炭素原子6個までを有し、かつ随時トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは芳香環を融合し得るキノリル、ビリジル、ピラゾリル、1,3-チアジアゾリルもしくはチエニル、イミダゾリルもしくはN-メチル置換されたイミダゾリル、式

【0025】

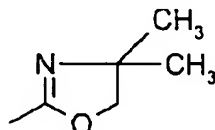
【化14】



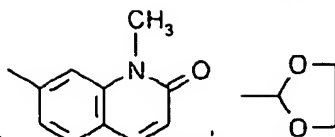
【0026】の残基或いはフェニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されていてもよく、ここに全ての環が随時ニトロ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、カルボキシまたは各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~2置換されていてもよい、或いはアルキルまたはアルケニレンが式 $\text{CO-NR}^a\text{R}^b$ の基で置換される直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わし、ここに $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ が同一もしくは相異なり、かつフェニル、アダマンチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ベンジル、ホルミル、水素、各々炭素原子5個までを有し、かつ随時カルボキシ、ヒドロキシまたは炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシカルボニルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わすか、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ が窒素原子と一緒にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピロリジニル環を形成するか、或いは $\text{R}^a$ がアセチル、ベンジル、テトラヒドロフラニル、ジフルオロメチルまたは式 $\text{SO}_2\text{-X}$ の基を表わし、ここに $\text{X}$ がトリフルオロメチル、フェニルまたはメチルを表わし、 $\text{T}$ が酸素または硫黄原子を表わし、 $\text{V}$ が各々炭素原子2~6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンまたはアルケニレンを表わし、 $\text{W}$ がシアノ、テトラゾリルまたは式 $\text{CO-R}^{10}$ 、 $\text{CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ もしくは $\text{PO(OR}^{11})(\text{OR}^{14})$ の基、或いは式

【0027】

【化15】



【0028】の残基を表わし、ここに $\text{R}^{10}$ がヒドロキシル、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを表わし、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 及び $\text{R}^{13}$ が同一もしくは相異なり、かつ水素、フェニル、各々炭素原子4個までを有し、かつ随時ヒドロキシルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアシルを表わすか、 $\text{R}^{11}$ が水素を表わし、そして $\text{R}^{12}$ がヒドロキシルを表わすか、或いは $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ が窒素原子と一緒にモルホリニル環を形成し、 $\text{R}^{14}$ が炭素原子5個までを有し、随時フェニルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアル

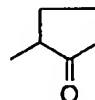


キルを表わすか、或いは随時フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロまたは炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルよりなる群からの置換基で置換されていてもよいフェニルを表わし、 $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ が同一もしくは相異なり、かつ水素または炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $\text{R}^3$ がヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、テトラゾリル、各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは式 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{-(O).SO}_2\text{-R}^{13}$ もしくは $\text{SO}_2\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ の基よりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されてもよいフェニルを表わし、ここに $\text{a}$ が0または1の数を表わし、 $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ が $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ に対して上に示す意味を有し、かつ後者と同一であるか、または相異なるか、 $\text{R}^{11}$ が水素を表わし、 $\text{R}^{12}$ が炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルを表わし、 $\text{R}^{13}$ が上記の $\text{R}^{14}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なり、そして $\text{R}^{10}$ 及び $\text{R}^{11}$ が上記の $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なるもの及びその塩である。

【0029】殊に好適な一般式(1)の化合物は $\text{R}^1$ が水素を表わし、 $\text{R}^2$ がフッ素、塩素、臭素、ニトロ、トリフルオロメチルまたは式 $\text{OR}^4$ もしくは $\text{NR}^6\text{R}^7$ の基を表わし、ここに $\text{R}^4$ が式 $\text{SO}_2\text{X}$ の基を表わし、ここに $\text{X}$ がトリフルオロメチル、フェニル、メチルまたはジフルオロメチルを表わすか、或いは $\text{R}^4$ が水素、随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロまたは各々炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で置換されていてもよいジフルオロメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジル、アセチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、キノリル、ピリジニル、イミダゾリルまたはチエニルを表わすか、式

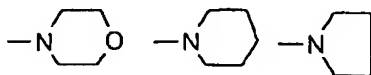
【0030】

【化16】



【0031】の残基を表わすか、或いは各々炭素原子5個までを有し、かつ各々随時トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、カルボキ

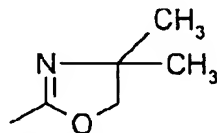
シ、ヒドロキシ、各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは芳香族環が融合し得るキノリル、イミダゾリルもしくはN-メチル置換されたイミダゾリ \*



【0033】の残基或いはフェニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~2置換されていてもよく、ここに全ての環が随時ニトロ、フッ素、塩素、臭素、カルボキシまたは各々炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~2置換されていてもよい、或いはアルキルまたはアルケニレンが式 $\text{CO-NR}^{\text{R}^1}\text{R}^2$ の基で置換される直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わし、ここに $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が同一もしくは相異なり、かつ随時カルボキシ、ヒドロキシまたは炭素原子3個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシカルボニルで置換されていてもよいフェニル、ベンジル、アダマンチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ホルミル、水素、各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニルを表わすか、或いは $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が窒素原子と一緒になってモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピロリジニル環を形成し、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ が水素、メチルまたはエチルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^2}$ が水素、メチルまたはエチルを表わし、Tが酸素または硫黄原子を表わし、Vが各々炭素原子2~5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンまたはアルケニレンを表わし、Wがシアノ、テトラゾリルまたは式 $\text{CO-R}^{\text{R}^3}$ 、 $\text{CO-NR}^{\text{R}^4}\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^{\text{R}^6}\text{SO}_2\text{R}^{\text{R}^7}$ もしくは $\text{PO(OR}^{\text{R}^8})\text{(OR}^{\text{R}^9})$ の基、或いは式

【0034】

【化18】

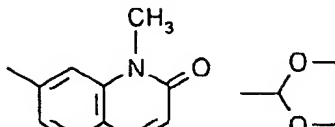


【0035】の基を表わし、ここに $\text{R}^{\text{R}^1}$ がヒドロキシ、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシまたは炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ 、 $\text{R}^{\text{R}^2}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^3}$ が同一もしくは相異なり、かつフェニル、水素、各々炭素原子4個までを有し、かつ随時ヒドロキシルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアシルを表わすか、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ が水素を表わし、そして $\text{R}^{\text{R}^2}$ がヒドロキシルを表わすか、或いは $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が窒素原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジ

\*ル、ビリジル、または式

【0032】

【化17】

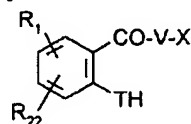


ニルまたはモルホリニル環を形成し、 $\text{R}^{\text{R}^4}$ が炭素原子4個までを有し、随時フェニルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わすか、或いは随時フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロまたは炭素原子3個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルよりなる群からの置換基で置換されていてもよいフェニルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が同一もしくは相異なり、かつ水素または炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^3}$ がヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、テトラゾリル、各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは式 $\text{NR}^{\text{R}^5}\text{R}^{\text{R}^6}$ 、 $\text{-(O)}_n\text{-SO}_2\text{-R}^{\text{R}^7}$ もしくは $\text{-SO}_2\text{-NR}^{\text{R}^8}\text{R}^{\text{R}^9}$ の基よりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されてもよいフェニルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ に対して上に示す意味を有し、かつ後者と同一であるか、または相異なるか、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ が水素を表わし、 $\text{R}^{\text{R}^2}$ が炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^3}$ が上記の $\text{R}^{\text{R}^1}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なり、そして $\text{R}^{\text{R}^4}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^5}$ が上記の $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なるもの及びその塩である。

【0036】[A]一般式(II)

【0037】

【化19】



(II)

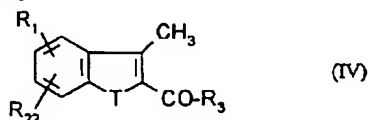
【0038】式中、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ 、T、W及びVは上記の意味を有し、 $\text{R}^{\text{R}^2}$ は式 $\text{-OR}^{\text{R}^3}$ の基を表わし、ここに $\text{R}^{\text{R}^3}$ は上記の $\text{R}^{\text{R}^1}$ の意味を有するが、水素は表わさない、の化合物を不活性溶媒中及び塩素の存在下にて常法による環化下で一般式(III)

$\text{R}^{\text{R}^1}\text{-CO-CH}_2\text{-Y}$  (III)

式中、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ は上記の意味を有し、そしてYは代表的な脱離基例えば塩素、臭素、ヨウ素、トシルまたはメチレート、好ましくは臭素を表わす、の化合物と反応させ、

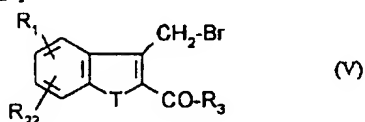
13

[B] Vがアルケニルを表わす場合、一般式 (IV)  
【0039】  
【化20】

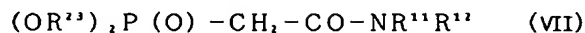


【0040】式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、T及びR<sup>22</sup>は上記の意味を有する、の化合物を最初に不活性溶媒中及び触媒の存在下におけるN-ブロモスクシンイミドとの反応により一般式 (V)

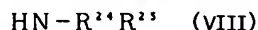
【0041】  
【化21】



\*



式中、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は上記の意味を有し、R<sup>23</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルを表わす、の化合物と反応させ、遊離のヒドロキシル官能基 (R<sup>4</sup>=H) の場合、保護基を常法により除去し、酸の (R<sup>10</sup>=OH) の場合、エステルを加水分解し、エステルの変法 (R<sup>10</sup>≠OH) の場合、酸を※



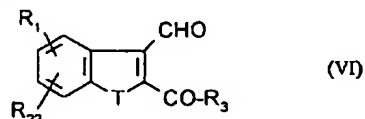
式中、R<sup>24</sup>及びR<sup>25</sup>は上記のR<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>の意味を有し、そしてR<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>は上記の意味を有する、を用い、直接エステルから出発するか、または遊離カルボン酸から出発して適当ならば上のもの及び/または補助剤の存在下で続いてスルホンアミド化のアミド化を行うことを特徴とする、一般式の化合物の製造方法が

30

14

\*【0042】式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、T及びR<sup>10</sup>は上記の意味を有する、の化合物に転化させ、次に続いて一般式 (VI)

【0043】  
【化22】



【0044】式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、T及びR<sup>10</sup>は上記の意味を有する、の化合物に加水分解し、最後の工程で不活性溶媒中及び塩基の存在下で一般式 (VII)

※常法により触媒の存在下で適当なアルコールを用いてエステル化し、そしてアミド及びスルホンアミド (R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup>/R<sup>7</sup>=-CONR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>/W=-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>/-CONR<sup>13</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>) の場合、式 (VIII) のアミンまたは式 (IX) のスルホンアミン



更に見い出された。

【0045】本発明による方法は例えば次の式により説明し得る：

【0046】  
【化23】



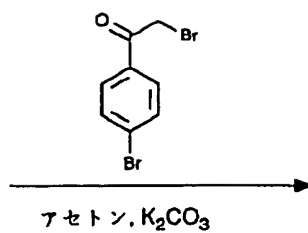
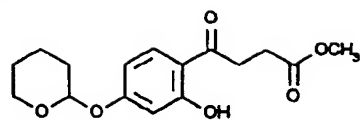
(9)

特開平6-329652

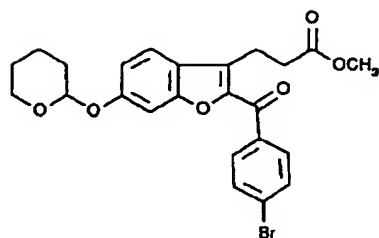
16

[A]

15

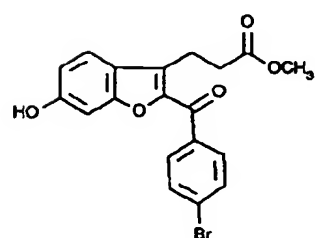


アセトン,  $K_2CO_3$



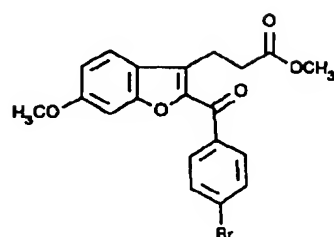
p-トルエンスルホン酸

メタノール



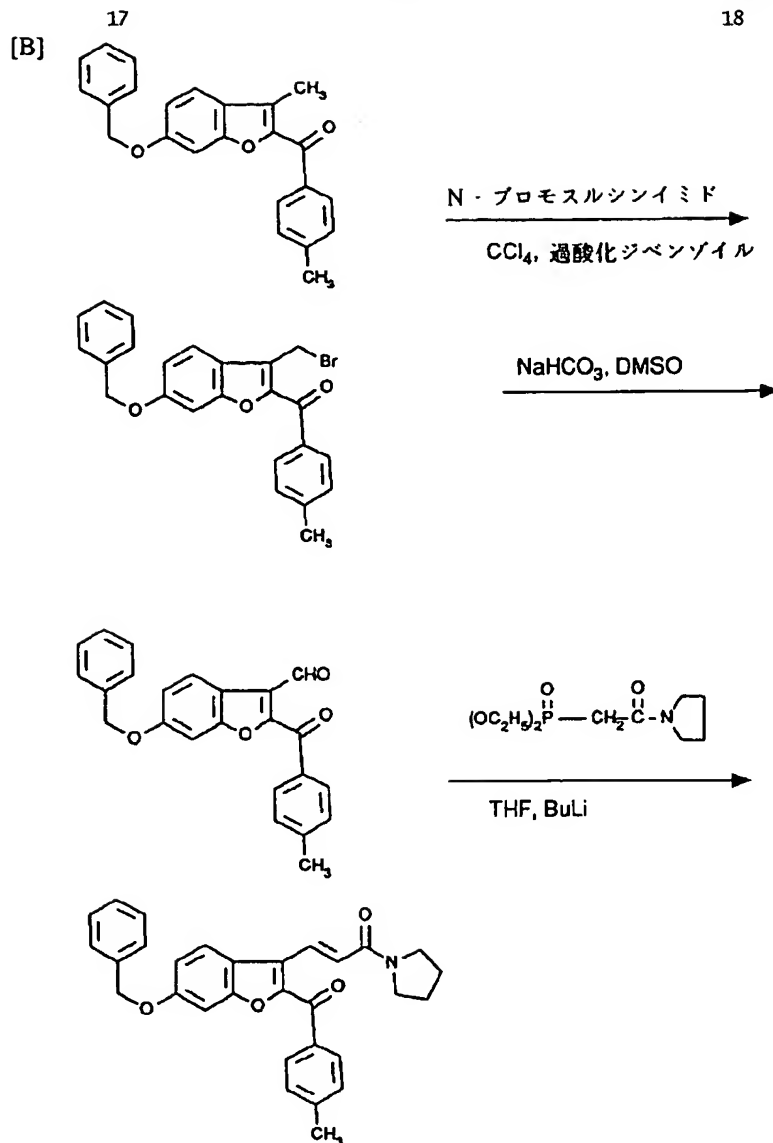
ジメチル硫酸塩

$K_2CO_3$ , アセトン



[0047]

[化24]



【0048】適当な溶媒は反応条件下で変化しない一般的に通常の有機溶媒である。これらのものにはエーテル例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはグリコールジメチルエーテル、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ピリジン、メチルエチル-もしくはメチルイソブチルケトンが含まれる。

【0049】適当な塩基は一般に無機または有機塩基である。これらのものには好ましくはアルカリ金属水酸化物例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、アルカリ土金属水酸化物例えば水酸化バリウム、アルカリ金属炭酸塩例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸水素ナトリウム、アルカリ土金属炭酸塩例えば炭酸カルシウム、或いはアルカリ金属またはアルカリ土金属アルコール例えばナトリウムメチラートもしくはカリウムメチラート、ナトリウムエチラートもしくはカリウム

エチラートまたはカリウムt-ブチラート、或いは有機アミン〔トリアルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アミノ〕例えばトリエチルアミン、複素環例えば1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデス-7-エン(DBU)、或いはアミド例えばナトリウムアミド、リチウムブチルアミドまたはブチルリチウム、ピリジンまたはメチルピペリジンが含まれる。また塩基としてアルカリ金属例えばナトリウムまたはその水素化物例えば水素化ナトリウムを用いることができる。炭酸カリウム、ブチルリチウム及び炭酸水素ナトリウムが好ましい。

【0050】塩素は一般式(III)の化合物1モルを基準として1~10モル、好ましくは1.0~2.1モルの量で用いる。

【0051】反応は一般に-70~100℃、好ましくは-70~80℃の温度範囲及び常圧で進行する環化

は一般に30～180℃、好ましくは60～120℃の温度範囲及び常圧で進行する。

【0052】本発明による方法は一般に常圧で行う。しかしながらまた、本法は昇圧または減圧（例えば0.5～5バールの範囲）で行うこともできる。

【0053】臭素化に適する溶媒はハロゲン炭化水素例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレンまたはクロロベンゼンである。N-ブロモスクシンイミドを用いる臭素化には四塩化炭素が、三臭化ホウ素を用いる臭素化にはジクロロメタンが、そして臭化水素酸を用いる臭素化には氷酢酸が好ましい。

【0054】臭素化に適する触媒は一般にラジカル発生剤例えば過酸化ジベンゾイルまたはアゾビス-イソブチロニトリルである。過酸化ジベンゾイルが好ましい。

【0055】触媒は一般式(IV)の化合物1モルを基準として0.001～0.2モル、好ましくは0.01～0.05モルの量で用いる。

【0056】塩基は各々一般式(VI)の化合物1モルを基準として1～10モル、好ましくは2.0～2.1モルの量で用いる。

【0057】臭素化は一般に-30～150℃、好ましくは-20～50℃の温度範囲で行う。

【0058】臭素化は一般に常圧で行う。しかしながらまた、臭素化は昇圧または減圧（例えば0.5～5バールの範囲）で行うことができる。

【0059】本法は一般に10～150℃、好ましくは20～100℃の温度範囲で行う。本法は一般に常圧で行う。しかしながらまた、本法は昇圧または減圧（例えば0.5～5バールの範囲）で行うことができる。

【0060】加水分解に適する塩基は通常は無機塩基である。これらのものには好ましくはアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土金属水酸化物例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化バリウム、アルカリ金属炭酸塩例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸水素ナトリウム、或いはアルカリ金属アルコラート例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、カリウムエチラートまたはカリウムt-ブチラートが含まれる。水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを殊に好適に用いる。

【0061】加水分解に適する溶媒は水または加水分解に通常である有機溶媒である。これらのものには好ましくはアルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールまたはブタノール、エーテル例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルスルホキシドが含まれる。アルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールを殊に好適に用いる。また上記溶媒の混合物を用いることができる。

【0062】また加水分解は酸例えばトリフルオロ酢

酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、硫酸または過塩素酸、好ましくはトリフルオロ酢酸を用いて行い得る。

【0063】加水分解は一般に0～180℃、好ましくは20～160℃の温度範囲で行う。

【0064】一般に、加水分解は常圧で行う。しかしながらまた、減圧または昇圧（例えば0.5～5バール）で行うことができる。

【0065】加水分解を行う場合、塩基は一般にエステル1モルを基準として1～3モル、好ましくは1～1.5モルの量で用いる。反応体のモル量を殊に好適に用いる。

【0066】アミド化／スルホアミド化は一般に上記溶媒の1つ、好ましくはジクロロメタン中で行う。これは随時遊離カルボン酸から出発し、活性化段階を介し、例えば対応する酸から塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リンまたは塩化オキサリルとの反応により製造し得る対応する酸ハロゲン化物を介して進行し得る。好ましくは、活性化段階はジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩またはカルボニルジイミダゾールを用いて対応する酸から製造され、そしてスルホンアミドとその場で反応させる。

【0067】アミド化及びスルホアミド化は一般に-20～80℃、好ましくは-10～30℃の温度範囲及び常圧で行う。

【0068】上記の塩基に加え、これらの反応に適する塩基は好ましくはトリエチルアミン及び／またはジメチルアミノピリジン、DBUまたはDABCOである。

【0069】塩基は適当なエステルまたは酸1モルを基準として0.5～10モル／1、好ましくは1～2モルの量で用いる。

【0070】スルホアミド化に使用し得る酸結合剤はアルカリ金属またはアルカリ土金属炭酸塩例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、アルカリ金属またはアルカリ土金属水酸化物例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、有機塩基例えばピリジン、トリエチルアミン、N-メチル-ピペリジン、或いは二環式アミジン例えば1,5-ジアザビシクロ[3.4.0]ノン-5-エン(DBN)または1,5-ジアザビシクロ[3.4.0]ウンデス-5-エン(DBU)である。炭酸カリウムが好ましい。

【0071】適当な脱水剤はカルボジイミド例えばジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩またはカルボニル化合物例えばカルボジニルジイミダゾールまたは1,2-オキサゾリウム-3-スルホネートまたは無水プロパンホスホン酸またはクロロギ酸イソブチルまたはヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾリルオキシ-トリ(ジメチルアミ

ノ) ホスホニウムまたはジフェニルホスホルアミデートまたは適当ならば塩基例えばトリエチルアミンまたはN-エチルモルホリンまたはN-メチルピペリジンの存在下での塩化メタンスルホニルまたはジシクロヘキシルカルボジイミド及びN-ヒドロキシスクシンイミドである。

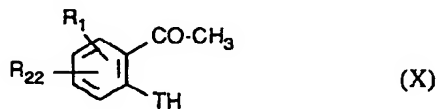
【0072】酸結合剤及び脱水剤は一般に対応するカルボン酸1モルを基準として0.5~3モル、好ましくは1~1.5モルの量で用いる。

【0073】一般式(II)及び(III)の化合物は公知であるか、または刊行された方法により製造し得る。

【0074】一般式(IV)の化合物はある場合に公知であり、そして例えば一般式(X)

【0075】

【化25】



【0076】式中、R<sup>1</sup>、T及びR<sup>22</sup>は上記の意味を有する、の化合物を上記の溶媒及び塩基の1つ、好ましくはアセトン及び炭酸カリウム中で一般式(III)の化合物と反応させることにより製造し得る。

【0077】塩基は一般式(X)の化合物1モルを基準として1~10モル、好ましくは1.0~2.1モルの量で用いる。

【0078】反応は一般に30~100℃、好ましくは40~80℃の温度範囲及び常圧で進行する。

【0079】一般式(VIII)、(IX)及び(X)の化合物は公知である。

【0080】一般式(V)及び(VI)の化合物はある場合に公知であり、そして上記の方法により製造し得る。

【0081】一般式(VII)の化合物はある場合に公知であり、そして常法により製造し得る。

【0082】本発明による化合物は顆粒減少または凝集の如き他の細胞機能を損なうことなしに多形核性白血球(PMN)による過酸化物の生成を特に阻害する。この阻害はその分解に関係するタイプIVホスホジエステラーゼの阻害して細胞cAMPの上昇により中介される。

【0083】従ってこれらのものは急性及び慢性的の炎症過程を防除するための薬剤に使用し得る。

【0084】本発明による化合物は好ましくは気道の急性及び慢性的の炎症例えば気腫、肺炎、ショック肺、喘息、気管支炎、動脈硬化症、関節症、胃腸道の炎症及び心筋炎の治療及び予防に適する。更に本発明による化合物は再酸化後の梗塞組織の損傷を減少させる際に適する。この場合、キサンチンオキシダーゼを阻害するためアロプリノールを同時に投与することが有利である。

また過酸化物分子変位補酵素を併用して治療する。

#### 【0085】試験方法

##### 1. ヒトPMNの調製

静脈穿刺により健康な対象者から血液を採取し、そしてデキストラン沈殿により好中球を精製し、緩衝媒質中に再懸濁させた。

【0086】2. 過酸化ラジカル陰イオンのFMLP刺激された生成の阻害

好中球( $2.5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ )を微量滴定プレート(ウェル)中でチトクロームC( $1.2 \text{ mg/ml}$ )と混合した。本発明による化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に加えた。化合物濃度は2.5 nM~10 μMの範囲であり、DMSO濃度は全てのウェル中で0.1% v/vであった。チトカラシンb( $5 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$ )の添加後、プレートを37℃で5分間培養した。次に好中球を $4 \times 10^{-6} \text{ M}$  FMLPの添加により刺激し、そして過酸化物生成をThermomax微量滴定プレート分光器中でのOD<sub>550</sub>の監視によりチトクロームCの過酸化物分子変位補酵素阻害減少として測定した。初期率をSofmax動力学計算プログラムを用いて計算した。ブランクウェルは200単位の過酸化物分子変位補酵素を含んでいた。

【0087】過酸化物生成は次式として計算された:

【0088】

【数1】

$$\frac{[1 - ((R_x - R_b))]}{(R_o - R_b)} * 100$$

【0089】R<sub>x</sub>=本発明による化合物を含むウェルの率

R<sub>o</sub>=対照ウェル中の率

R<sub>b</sub>=ブランクウェルを含む過酸化物分子変位補酵素中の率

##### 3. PMN環式AMP濃度の測定

本発明による化合物を $4 \times 10^{-6} \text{ M}$  FMLPの添加前に $3.7 \times 10^6$  PMNと共に37℃で5分間培養した。6分後、0.1 mM EDTAを含む96% v/vエタノール中の1% v/v濃HClの添加によりたん白質を沈殿させた。遠心分離後、エタノール性抽出液をN<sub>2</sub>下で乾固するまで蒸発させ、そして4 mM EDTAを含む50 mM トリス/HCl pH 7.4中に再懸濁させた。抽出液中の環式AMP濃度をAmersham International plc製の環式AMP結合たん白分析法を用いて測定した。環式AMP濃度を対照培養物を含む賦形剤の%として表わした。

【0090】

【表1】

実施例No.	1 $\mu$ Mでの [cAMP] の%上昇 (対照100)
30	394

【0091】4. PMNホスホジエステラーゼの分析  
PMN懸濁液(10<sup>7</sup>細胞/ml)に氷上で6×10秒間超音波をかけた。<sup>3</sup>H-cAMP(培養1回当たり1mM及び200nCi)の添加前に溶液(100 $\mu$ l)を本発明による化合物または賦形剤と共に37℃で5分間培養した。20分後、100℃で45秒間加熱することにより反応を停止させた。冷却後、5'-ヌクレオチダーゼ100mgを各管に加え、そして試料を37℃で15分間培養した。Dowex AG-1x(塩化物形)上でのイオン交換クロマトグラフィーにより<sup>3</sup>H-アデノシンへの転化を測定し、続いて液体シンチレーションカウンティングを行った。対照を含む賦形剤との比較により%阻害を測定した。

【0092】5. モルモットのFMLP誘発された皮膚水腫に対する静脈内投与された化合物の効果

モルモットにベンタバルビトンナトリウム(40mg/kg, i. p.)で麻酔をかけ、そしてペンタミンスカイブルー(5% w/v) 0.5ml及び<sup>125</sup>I-HSA \*

\*(1 $\mu$ l/動物)を注射した(i. v.)。10分後、FMLP(10 $\mu$ g/部位)を3回皮膚内に、ヒスタミン(1 $\mu$ g/部位)を1回、そして賦形剤[ハンクス(Hanks)緩衝塩溶液中の0.2%DMSO v/v 100 $\mu$ l]を1回動物の左側(予備注射部位)に注射した。5分後、薬剤(1ml/kg)または賦形剤(蒸留水中の50%PEG 400 v/v, 1ml/kg)を投与した(i. v.)。10分後、同一の様式の皮下注射を動物の反対の脇腹(注射後部位)に行った。動物を殺し、そして血液試料を採取する前にこれらの応答を15分間発展させた。皮膚部位及び血漿試料をガンマ-カウンター上で1分間計数し、水腫の度合を $\mu$ l血漿/皮膚部位とし計算した。FMLP/動物に対して得られる $\mu$ l血漿の3回の予備注射部位の平均に対する一対のt-試験により統計的分析を行った。薬剤または賦形剤の%阻害を次のように計算した：

【0093】

【数2】

$$X\% = \left( 1 - \frac{X \mu\text{l 血漿(注射後部位)}}{X \mu\text{l 血漿(予備注射後部位)}} \right) \times 100$$

【0094】

【表2】

実施例No.	%阻害	(mg/kg)
30	40.0	(1)

【0095】6. モルモットのFMLP誘発された皮膚水腫に対する経口投与された化合物の効果

生体内試験のp. o.

モルモット(600~800g)を一夜断食させ、賦形剤(1% Tylose w/v, 5ml/kg)または薬剤(10mg/kg; 5ml/kgでの1% Tylose中2mg/ml)を経口処置し、40分後に動物をベンタバルビトンナトリウム(40mg/kg; i. p.)で麻酔し、そしてペンタミンスカイブルー(5% w/v)及び<sup>125</sup>I-HSA(1 $\mu$ Ci/動物)の混合物0.6mlを注射した(i. v.)。90分後、経口予備治療FMLP(50 $\mu$ g/部位)を4つの異なった部位に注射し(i. d.)、ヒスタミン(1 $\mu$ g/部位)及び賦形剤(100 $\mu$ l、ハンクス緩衝塩溶液中の1%DMSO v/v)を共に2つの異なった部位で注射した(i. d.)。

【0096】動物を殺し、そして血液を採取する前に応答を30分間発展させた。

【0097】皮膚部位及び血漿試料をガンマ-カウンタ

上で1分間計数した。水腫の度合を $\mu$ l血漿/皮膚部位として計算した。

【0098】FMLP/動物に対して得られる $\mu$ l血漿の4つの値の平均に対するMann-Whitney

U-試験により統計的分析を行った。

【0099】

【表3】

実施例No.	%阻害	(mg/kg)
30	46	(25)

【0100】新規な活性化合物は不活性の、非毒性の、製薬学的に適当な賦形剤または溶媒を用いて公知の方法で通常の調製物例えば錠剤、被覆された錠剤、丸剤、顆粒、エアロゾル、シロップ、乳剤、懸濁剤及び溶液に転化し得る。これに関連して、治療的に活性な化合物は各々の場合に全体の混合物の約0.5~90重量%の濃度で、即ち示される投与範囲を達成させるに十分な量で存在させ得る。

【0101】調製物は例えば、適当ならば乳化剤及び/または分散剤を用いて溶媒及び/または賦形剤で活性化合物を増量することにより製造され、ここに例えば希釈剤として用いる場合、適当ならば補助溶媒として有機溶媒を使用し得る。

【0102】投与は常法により、好ましくは経口または

25

非経口的に、殊に舌下または静脈内で行う。

【0103】非経口投与の場合、活性化合物の溶液は適当な溶液賦形剤を用いて使用し得る。

【0104】一般に、静脈内投与の際に有効な効果を達成させるために約0.001~10、好ましくは約0.01~5mg/kg体重の量を投与し、そして経口投与の際には投与量は約0.01~25、好ましくは0.1~10mg/kg体重であることが有利であると判明した。

【0105】これにもかかわらず、薬剤に対する個々の挙動に関する上記の量は、殊に体重または施用経路のタイプ、その調製の仕方及び投与を行う時間または間隔に依存して逸脱することが必要であり得る。かくてある場合に上記の最少量より少なくても十分であるし、一方他の場合には上記の上限を越えなければならない。比較的大量の投与の場合、これらのものを1日にわたって数回の個々の投与に分割することが推奨される。

#### 【0106】溶媒

- I 石油エーテル：酢酸エチル 6：1
- II 石油エーテル：酢酸エチル 5：1
- III 石油エーテル：酢酸エチル 5：2
- IV ジクロロメタン：メタノール 95：5
- V ジクロロメタン：メタノール 9：1
- VI ジクロロメタン
- DMF ジメチルホルムアミド

#### 出発化合物

【0107】

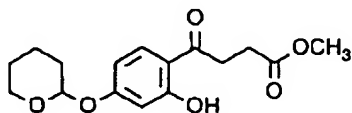
【実施例】

#### 実施例I

2'-ヒドロキシ-3-オキソ-4'-[テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]オキシ]ベンゼンブタン酸メチルエステル

【0108】

【化26】



【0109】2',4'-ジヒドロキシ-3-オキソ-ベンゼンブタン酸メチルエステル20.0g(0.089モル)をジクロロメタン/テトラヒドロフラン(95：5)200ml及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン9.2ml(0.1モル)に溶解し、続いてp-トルエンスルホン酸10mgを加えた。懸濁液を室温で1時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>溶液400mlを加え、有機層を分離し、そして水で3回洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルから再結晶した。

【0110】収量：13.4g(理論値の49%)

Rf=0.55、I

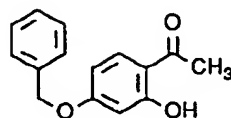
#### 実施例II

26

4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシアセトフェノン

【0111】

【化27】



【0112】等価量の2,4-ジヒドロキシアセトフェノン152.15g(1.0モル)及び臭化ベンジル118.9ml(1.0モル)をアセトン1.2リットルに溶解し、炭酸カリウム138gを加え、そして混合物を還流下で5時間攪拌した。続いてこのものを濾別し、母液を真空中で濃縮し、そして残渣をジエチルエーテルから再結晶した。

【0113】収量：197g(81%)

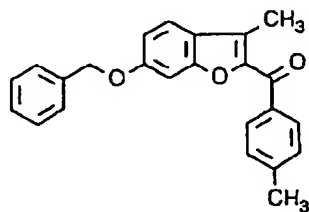
Rf=0.82、III

#### 実施例III

6-ベンジルオキシ-3-メチル-2-(4-メチルベンゾイル)ベンゾ[b]フラン

【0114】

【化28】



【0115】等価量の4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-アセトフェノン137.7g(0.47モル)及びω-ブromo-4-メチルアセトフェノン100g(0.47モル)をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 65gの存在下にアセトン700ml中で還流下で12時間攪拌した。混合物を濾別し、溶媒を真空中で除去し、そして残渣をジエチルエーテルから再結晶した。

【0116】収量：94g(56%)

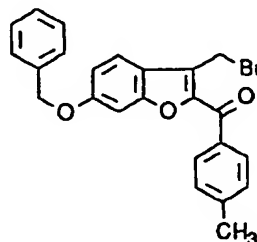
Rf=0.63、II

#### 実施例IV

6-ベンジルオキシ-3-ブromo-メチル-2-(4-メチルベンゾイル)ベンゾ[b]フラン

【0117】

【化29】



27

【0118】実施例IIIからの化合物39.1g (0.11モル)を四塩化炭素500mlに溶解し、N-ブロモスクシンイミド21.5g (0.12モル)を加え、混合物を過酸化ジベンゾイル0.3gで処理し、そして還流下で12時間加熱した。混合物を熱時濾過し、溶媒を真空中で留去し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製した。

【0119】収量：19.4g (41%)

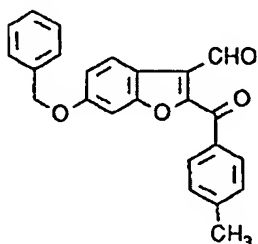
Rf = 0.8、VI

実施例V及びVI

6-ベンジルオキシ-2-(4-メチルベンゾイル)-3-ベンゾフラン-カルボキシアリデヒド (V)

【0120】

【化30】



【0121】DMSO 60ml中のNaHCO<sub>3</sub> 10.4gをアルゴン下で150℃に加熱した。DMSO 60mlに溶解した6-ベンジルオキシ-3-プロモ-メチル-2-(4-メチルベンゾイル)ベンゾ[b]フラン7.0g (16ミリモル)を1分以内に加えた。150℃で15分後、混合物を氷上に注ぎ、続いて酢酸エチル/ジエチルエーテル(1:1)で3回抽出した。有機相をH<sub>2</sub>Oで2回、NaCl溶液で1回洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>上で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製した。

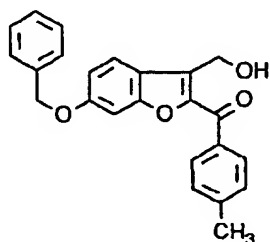
【0122】収量：5.4g (91%)

Rf = 0.74、VI

固体の状態の臭化ベンジル(実施例IV)を加えることにより、6-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンゾイル)ベンゾ[b]フラン(VI)を異なった収量で単離した。

【0123】

【化31】



28

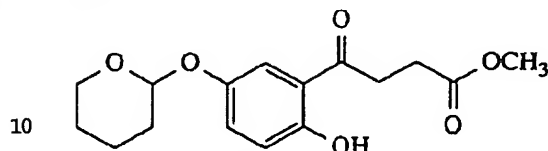
【0124】Rf : 0.17、II

実施例VII

2'-ヒドロキシ-3-オキソ-5'-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]ベンゼンブタン酸メチル

【0125】

【化32】



【0126】化合物を実施例Iの方法と同様に製造した。

【0127】収率：56%

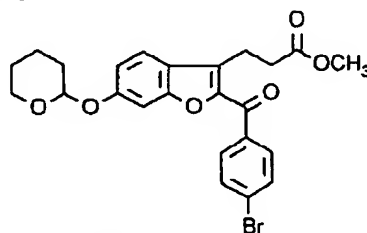
Rf = 0.58

製造実施例

2-(4-プロモ-ベンゾイル)-6-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]-3-ベンゾフランプロパン酸メチルエステル

【0128】

【化33】



【0129】等価量の2'-ヒドロキシ-3-オキソ-4'-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]ベンゼンブタン酸メチルエステル1.5g (4.9ミリモル)及びω-プロモ-4-プロモアセトフェノン1.35g (4.9ミリモル)をアセトン50mlに溶解し、そして炭酸カリウム1.35g (9.7ミリモル)を加えた。懸濁液を還流下で16時間加熱した。混合物を濾過し、溶媒を真空中で留去し、そして残渣を酢酸エチル中に取り入れた。有機相を水で3回、NaCl溶液で1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。更に残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル60)により精製した。

【0130】収量：1.54g (65.1%)

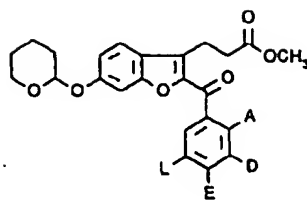
Rf = 0.53、I

実施例Iの方法と同様にして表1及び2に示す化合物を製造した：

【0131】

【表4】

表 1 :



実施例No.	A	D	E	L	溶 媒	R <sub>1</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)
2	H	H	NO <sub>2</sub>	H		0.72, III	29
3	H	H	OCH <sub>3</sub>	H		0.48, II	50
4	H	H	Cl	H	DMF	0.45, II	85
5	H	H	F	H		0.63, II	48
6	H	H	CF <sub>3</sub>	H		0.65, II	20
7	H	H	CN	H	DMF	0.45, III	52
8	H	H	OCHF <sub>2</sub>	H	DMF	0.32, II	44
9	H	NO <sub>2</sub>	H	H	DMF	0.49, III	48

【0132】

\* \* 【表5】

表 1 :

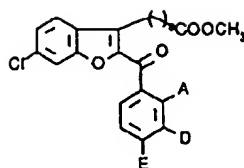
実施例No.	A	D	E	L	溶 媒	R <sub>1</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)
10	H	CN	H	H		0.48, III	30
11	H	CN	NH <sub>2</sub>	H		0.38, III	22
12	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>		0.49, III	53
13	H	Cl	NHCOCH <sub>3</sub>	H		0.30, III	50
14	H	Br	H	H		0.65, III	53
15	H	H	CH <sub>3</sub>	H		0.67, II	55
16	H	Cl	H	H		0.70, III	46
17	H	H	COOCH <sub>3</sub>	H		0.56, III	60
18	H	Cl	NH <sub>2</sub>	Cl		0.53, III	38
19	Cl	H	Cl	H		0.50, II	75

【0133】

【表6】



表 2 :



実施例No.	A	D	E	a	溶 媒	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
20	H	H	CH <sub>3</sub>	2		0.57, VI	16
21	H	H	F	2		0.66, II	23
22	H	H	CH <sub>3</sub>	3		0.68, VI	定量的
23	H	NO <sub>2</sub>	H	3	MIBK	0.68, II	32
24	H	H	NO <sub>2</sub>	2	MIBK	0.41, II	7
25	H	NO <sub>2</sub>	H	2	MIBK	0.65, II	63
26	H	H	CN	2		0.39, III	62

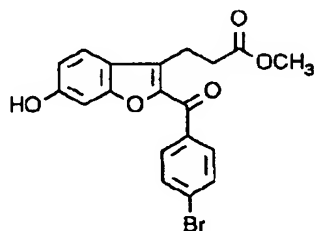
MIBK=メチルイソブチルケトン

【0134】実施例27

2-(4-ブロモ-ベンゾイル)-6-ヒドロキシ-3-ベン  
ゾフランプロパン酸メチルエステル

【0135】

【化34】



【0136】2-(4-ブロモ-ベンゾイル)-6-[ (テ

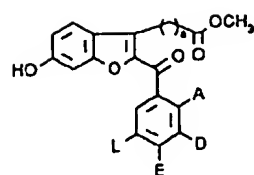
トラヒドロ-2 H-ピラン-2 -イル) オキシ-3-ベンゾフ  
ランプロパン酸メチルエステル4.2 g (8.64ミリモ  
ル)をメタノール100mlに溶解し、そしてp-トル  
エンスルホン酸10mgを加えた。懸濁液を室温で2時  
間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解  
し、そして水で2回、NaHCO<sub>3</sub>溶液で1回及びNa  
Cl溶液で1回洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて  
乾燥し、真空中で濃縮し、そして残渣を更にクロマトグ  
ラフィー(シリカゲル60)により精製した。

【0137】実施例27の方法と同様にして表3に示す  
化合物を製造した：

【0138】

【表7】

表3:



実施例No.	A	D	E	L	a	$R_f^*$	収率 (理論値の%)
28	H	H	NO <sub>2</sub>	H	2	0.27, III	80
29	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	2	0.46, III	85
30	H	H	Cl	H	2	0.31, III	50
31	H	H	F	H	2	0.10, II	89
32	H	H	CF <sub>3</sub>	H	2	0.14, II	61
33	H	H	CN	H	2	0.73, V	94
34	H	H	OCHF <sub>2</sub>	H	2	0.08, II	96
35	H	NO <sub>2</sub>	H	H	2	0.21, III	70

【0139】

\* \* 【表8】

表3:

実施例No.	A	D	E	L	a	$R_f^*$	収率 (理論値の%)
36	H	CN	H	H	2	0.10, II	70
37	H	CN	NH <sub>2</sub>	H	2	0.08, III	81
38	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	2	0.17, III	96
39	H	Cl	NHCOCH <sub>3</sub>	H	2	0.77, V	82
40	H	Br	H	H	2	0.37, III	65
41	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2	0.09, II	63
42	H	Cl	H	H	2	0.43, III	10
43	H	H	COOCH <sub>3</sub>	H	2	0.24, III	37
44	H	Cl	NH <sub>2</sub>	Cl	2	0.32, III	87

【0140】

【表9】

表3:

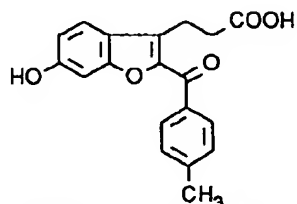
実施例No.	A	D	E	L	a	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)
45	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	0.09, II	90
46	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	0.10, II	95
47	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	0.10, III	85
48	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4	0.45, IV	90
49	H	Cl	Cl	H	2	0.20, III	89
50	Cl	H	Cl	H	2	0.35, III	45

【0141】実施例51

6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ベンゾイル)-3-ベン  
ゾフランプロパン酸

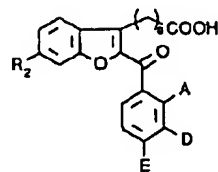
【0142】

【化35】



【0143】実施例41からの化合物1.5g(4.4ミ※

表4:



実施例No.	A	D	E	R <sup>2</sup>	a	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)
52	H	CH <sub>3</sub>	H	-OH	2	0.27, V	定量的
53	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-OH	2	0.13, IV	定量的
54	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	2	0.13, IV	定量的
55	H	H	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	0.54, V	94
56	H	H	CH <sub>3</sub>	-Cl	2	0.37, V	57
57	H	H	OCH <sub>3</sub>	-OH	2	0.41, V	定量的
58	H	H	Cl	-OH	2	0.55, V	95
59	H	H	F	-OH	2	0.50, V	90

【0146】

【表11】

※ リモル) をメタノール/テトラヒドロフラン (1:1)

50 ml に溶解し、そして2N NaOH溶液5.5 ml  
を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、水に溶解  
し、そして1N塩酸で酸性にした。沈殿を濾別し、水で  
数回洗浄し、そして真空中で乾燥した。

【0144】収量: 1.4 g (97%)

20 R<sub>f</sub>: 0.29, V実施例51の方法と同様にして表4に示す化合物を製造  
した:

【0145】

【表10】

表4:

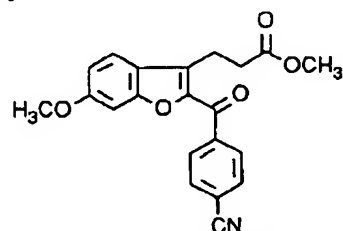
実施例No.	A	D	E	R <sup>2</sup>	a	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)
60	H	H	Br	-OH	2	0.55, V	定量的
61	H	H	CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	2	0.56, IV	94
62	H	H	CN	-OCH <sub>3</sub>	2	0.54, IV	72
63	H	H	Br	-OH	4	0.20, IV	95
64	H	H	CH <sub>3</sub>	-OH	4	0.58, V	94

【0147】実施例65

2-(4-シアノベンゾイル)-6-メトキシ-3-ベンゾフラン-プロパン酸メチルエステル

【0148】

【化36】



\*モル) をアセトン10mlに溶解し、続いて炭酸カリウム100mg及びジメチル硫酸0.054ml(0.57ミリモル)を加えた。混合物を還流下で1時間加熱し、溶媒を真空中で除去し、そして残渣をジエチルエーテルで数回洗浄した。更に適当ならば生成物をクロマトグラフィーにより精製した。

【0150】収量: 0.13g(63%)

20 R<sub>f</sub> = 0.60, III

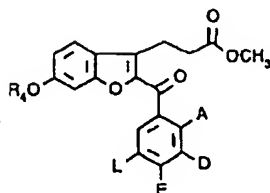
実施例65の方法と同様にして表5に示す化合物を製造した:

【0151】

【表12】

【0149】実施例33からの化合物0.2g(0.57\*

表5:



実施例No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)	溶媒	融点 (°C)
66	H	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	0.70, III	95		
67	H	H	Br	H	CH <sub>3</sub>	0.69, III	定量的		
68	H	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0.70, III	定量的		
69	H	CN	H	H	CH <sub>3</sub>	0.49, III	定量的		
70	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0.35, III	94		
71	H	CN	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0.18, III	71		
72	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	0.47, III	62		
73	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	0.65, III	定量的		
74	H	Cl	NH <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	0.74, III	定量的		

【0152】

50 【表13】

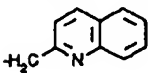
表5:

実施例No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>1</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)	溶媒	融点 (°C)
75	Cl	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	0.65, III	95		
76	H	H	CN	H	CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.23, III	91		
77	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.29, III	84	DMF	50
78	H	CN	NH <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.09, III	56	DMF	50
79	H	Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.49, III	定量的	DMF	50
80	H	Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.59, III	85	DMF	50
81	H	Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	0.44, III	92		
82	H	H	NO <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.35, III	定量的		
83	H	H	NO <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.48, III	定量的		
84	H	NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.23, III	85		
85	H	NO <sub>2</sub>	H	H	-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	0.65, III	79		
86	H	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.39, III	88		

【0153】

\* \* 【表14】

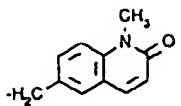
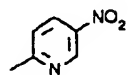
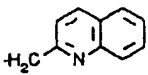
表5:

実施例No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>1</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)	溶媒	融点 (°C)
87	H	Cl	H	H	-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	0.58, II	定量的		
88	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	0.25, II	77		
89	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>		78		57
90	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		41		53
91	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>		63		64
92	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.07, II	68		
93	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0.60, VI	80		
94	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0.40, IV	85		
95	H	Cl	NH-CO-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.10, III	70		
96	H	Cl	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.20, II	89	DMF	
97	H	Cl	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.28, II	定量的	DMF	
98	H	H	CH <sub>3</sub>	H			81	DMF	98

【0154】

【表15】


表5:

実施例No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	収率 (理論値の%)	溶媒	融点 (°C)
99	H	H	CH <sub>3</sub>	H		61	DMF	126
100	H	H	CH <sub>3</sub>	H		59	DMF	102
101	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	81	DMF	89
102	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	79	DMF	83
103	H	H	Cl	H	-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	58	DMF	48
104	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	50	DMF	75
105	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	86		65
106	H	H	Cl	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	84	DMF	59
107	H	H	Cl	H		70	DMF	108

【0155】

\* \* 【表16】

表5:

実施例No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	収率 (理論値の%)	溶媒	融点 (°C)	R <sub>f</sub>
108	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62		115	
109	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	45	DMF	72	
110	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	84	DMF	86	0.39, III
111	H	H	Cl	H		30	DMF		0.44, III
112	H	H	Cl	H	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -COOCH <sub>3</sub>	56	DMF	56	0.43, III
113	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -C(=CH <sub>2</sub> )-COOCH <sub>3</sub>	81	DMF	96	0.28, II
114	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -C(=CH <sub>2</sub> )-COOH	57	DMF	145	0.29, IV
115	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-COOCH <sub>3</sub>	47	DMF	62	0.44, III

【0156】

【表17】

表5:

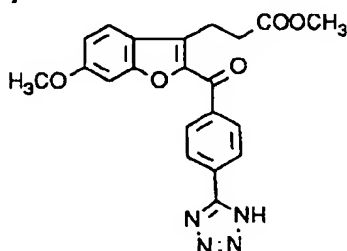
実施例No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	収率 (理論値の%)	融点 (°C)	溶媒	R <sub>f</sub>
116	H	H	Cl	H	$\cdot\text{CH}\cdot\overset{\text{CN}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}$	45		DMF	0.55, III
117	H	H	Cl	H	$\cdot\text{H}_2\text{C}\cdot\overset{\text{O}}{\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}}$	60	166	DMF	0.44, IV

【0157】実施例118

6-メトキシ-2-(4-テトラゾリル-ベンゾイル)-3-ベンゾフラン-プロパン酸メチルエステル

【0158】

【化37】



【0159】実施例65からの化合物0.95g(2.62ミリモル)をDMFに溶解し、アジ化ナトリウム0.85g(13.1ミリモル)及びトリエチルアミン塩酸塩1.80g(13.1ミリモル)を加え、そして混合物を還流下で24時間加熱した。室温で冷却後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1M)で3回、水で3回及びNaCl溶液で2回洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、溶媒を真空中で除去し、そして残渣をジクロロメタン/メタノール(9:1)を用いてクロマトグラフィーにより精製した。

【0160】収量:0.79g(74%)

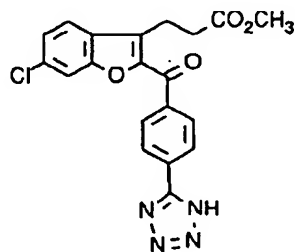
R<sub>f</sub>:0.09、V

実施例119

6-クロロ-2-(4-テトラゾリル-ベンゾイル)-3-ベンゾフラン-プロパン酸メチルエステル

【0161】

【化38】



【0162】実施例118の方法と同様にして表題の化合物を製造し得た。

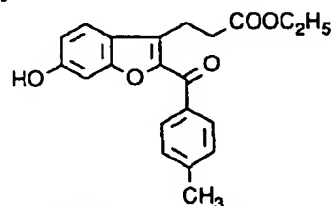
【0163】実施例120

6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ベンゾイル)-3-ベンゾフラン-プロパン酸メチルエステル

【0164】

【化39】

20



【0165】実施例51からの酸0.4g(1.23ミリモル)をトリクロロメタン25mlに溶解し、そしてp-トルエンスルホン酸1.2g及びエタノール5mlを加えた。混合物を水分離器を用いて還流下で24時間攪拌した。続いて混合物を水で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。

【0166】収量:定量的

R<sub>f</sub>:0.57、IV

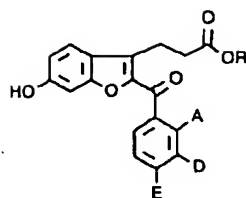
実施例120の方法と同様にして表6に示す化合物を製造した:

【0167】

【表18】

40

表6:



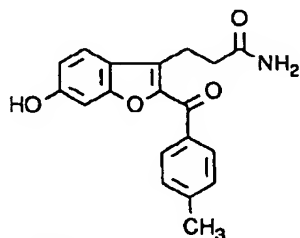
実施例No.	A	D	E	R	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	収率 (理論値の%)
121	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.64, V	98
122	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.68, V	89
123	H	H	CH <sub>3</sub>	-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	0.56, IV	定量的

【0168】実施例124

6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ベンゾイル)-3-ベン  
ゾフランプロパンアミド

【0169】

【化40】

【0170】実施例51からの酸0.5g(1.54ミリ  
モル)をTHF 5mlに溶解し、1,1'-カルボニル-

ビス-1H-イミダゾール1.06g(6.55ミリモル)  
を加え、そして混合物を室温で12時間攪拌した。続いてNH<sub>3</sub>ガスを導入パイプを用いて2時間加えた。更に  
室温で1時間攪拌した後、溶媒を真空中で留去した。残  
渣を酢酸エチル中に取り入れ、そして水で3回、NaH  
CO<sub>3</sub>溶液で1回及びNaCl溶液で1回洗浄した。有  
機相をMgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、そして溶媒を真空中  
で除去した。

【0171】収量: 定量的

R<sub>f</sub>: 0.42, V実施例124の方法と同様にして表7に示す化合物を製  
造した:

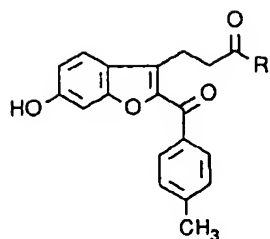
【0172】

【表19】



47  
表 7 :

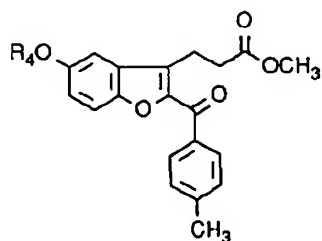
48



実施例No.	R	$R_f^*$	収率(理論値の%)
125	-NH-CH <sub>3</sub>	0.38, V	97
126	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.34, V	94

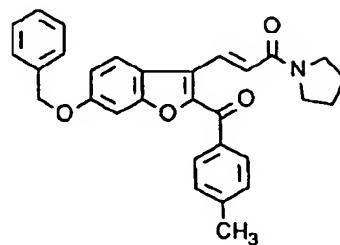
実施例65の方法と同様にして表8に示す化合物を製造した：

表 8 :



実施例No.	R <sup>4</sup>	$R_f^*$	収率(理論値の%)
127	-CH <sub>3</sub>	0.21, II	30
128	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0.28, II	40
129	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -pNO <sub>2</sub>	0.13, II	68
130	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -pCOOCH <sub>3</sub>	0.14, II	62
131	-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	0.34, II	56

【0173】実施例132  
6-ベンジルオキシ-2-(4-メチル-ベンゾイル)-3-  
[3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロベニル]ベン  
ゾ[b]フラン  
【0174】  
【化41】



50 【0175】実施例Vからの化合物をTHF 5mlに溶

解し、 $-70^{\circ}\text{C}$ に冷却し、そして $n\text{-BuLi}$ （ヘキサン中2.5M溶液）0.8ml（2.0ミリモル）を滴下しながら加えた。続いて混合物を $-70^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌し、そしてTHF 5mlに溶解した0,0-ジエチル-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]ホスホン酸エステル0.50g（2.0ミリモル）を滴下しながら加えた。 $-70^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した後、冷却浴を除去した。 $0^{\circ}\text{C}$ に加熱した後、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液10mlを加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で3 \*

\*回、 $\text{NaCl}$ 溶液で1回洗浄し、そして $\text{MgSO}_4$ を用いて乾燥した。溶媒を留去し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製した。

【0176】収量：0.45g（72%）

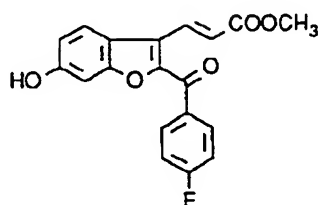
$R_f$ ：0.51、IV

実施例132の方法と同様にして表9に示す化合物を製造した：

【0177】

【表20】

表9：



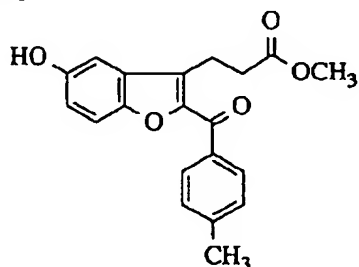
実施例No.	E	$R_f$	収率(理論値の%)
133	$-\text{COOCH}_3$	0.19, III	60
134	$-\text{NO}_2$	0.28, III	65

【0178】実施例135

5-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ベンゾイル)-3-ベンゾフラン-プロピオン酸メチル

【0179】

【化42】



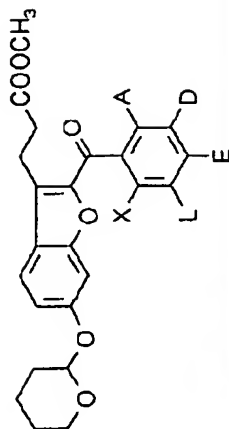
【0180】表題の化合物を実施例VIIの化合物から出発して工程Aにより製造した。

【0181】

【表21】

実施例 1 の方法と同様にして表 10 に示す化合物を製造した：

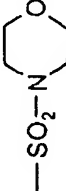
表 10



実施例 No.	A	D	E	L	X	溶 媒	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
136	H	Cl	Cl	H	H	DMF	0.43,II	40
137	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	DMF	0.48,IV	39
138	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	DMF	0.42,II	38
139	F	H	H	H	F	DMF	0.20,III	38
140	F	H	F	H	H	DMF	0.45,II	20
141	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	DMF	0.60,IV	34

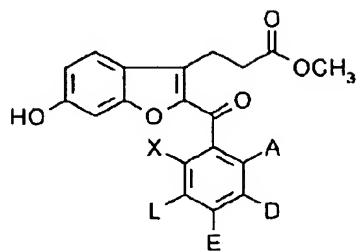
【表 22】


表10(続)

実施例 No.	A	D	E	L	X	溶 媒	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
142	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	DMF	0.26,III	59
143	H	H	-SCH <sub>3</sub>	H	H	DMF	0.38,II	73
144	H	H	-O-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	DMF	0.24,III	75
145	H	H		H	H	DMF	0.37,III	60
146	H	NO <sub>2</sub>	Cl	H	H	DMF	0.66,III	13
147	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	DMF	0.15,II	70

実施例27の方法と同様にして表1に示す化合物を製造した：

表11

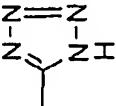


実施例 No.	A	D	E	L	X	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
148	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	II	H	0.45 V	54
149	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	0.15 II	94
150	F	H	F	H	H	0.40 III	81
151	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	0.47 IV	88
152	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	0.57 IV	71
153	H	H	-S-CH <sub>3</sub>	H	H	0.12 III	82
154	H	H	-O-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	0.46 IV	83
155	H	H	—SO <sub>2</sub> —N 	H	H	0.43 IV	97
156	H	-NO <sub>2</sub>	Cl	H	H	0.65 IV	71

【0184】

【表24】

表11(続)

実施例 No.	A	D	E	L	X	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
157	H	H		H	H	0.02 V	17
158	F	H	H	H	F	0.13 II	96
159	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	0.63 IV	90

(30)

特開平6-329652

58

[0185]  
[表25]

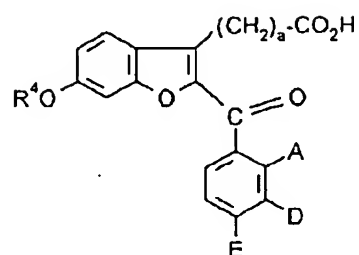
10



20

30

実施例51の方法と同様にして表12に示す化合物を製造した：

表12



実施例 No.	A	D	E	R <sup>4</sup>	a	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
160	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	2	0.07 (IV)	75
161	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> COOH	2	0.1 (IV)	95
162	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> CON 	2		
163	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> CON 	2	0.33 (IV)	64

【0186】

【表26】

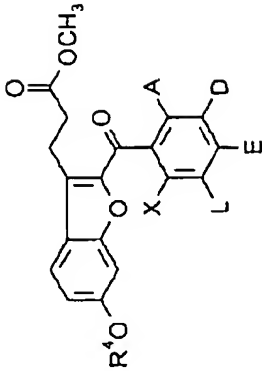
表12(続)

実施例 No.	A	D	E	R <sup>4</sup>	a	R <sub>T</sub>	収率 (理論値の%)
164	H	H	Cl		2	0.35 (IV)	66
165	H	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_7\text{H}_{13})_2$	2	0.40 (IV)	55
166	H	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	2	0.41 (IV)	11
167	H	Cl	H	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	2	0.08 (IV)	86
168	H	H	Br	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	2	0.07 (IV)	93
169	H	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2	0.2 (IV)	46
170	H	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	2	0.1 (IV)	90
171	H	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CONHC}_3\text{H}_7$	2	0.1 (IV)	88
172	H	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CN}$	2	0.15 (IV)	80
173	H	H	CH <sub>3</sub>	$-\text{CH}_2\text{CN}$	2	0.16 (IV)	90
174	H	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2	0.1 (IV)	85
175	H	H	Cl		2	0.2 (IV)	89



実施例 65 の方法と同様にして表 13 及び表 14 に示す化合物を製造した：

表 13



実施例 No.	A	D	E	L	X	R <sup>4</sup>	R <sub>T</sub>	収率 (理論値の%)
176	H	Cl	NH <sub>2</sub>	Cl	H	-CH <sub>2</sub> CO-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.48, III	定量的
177	H	Cl	NH <sub>2</sub>	Cl	H	-CH <sub>2</sub> CO-NH <sub>2</sub>	0.45, V	86
178	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	II	-CH <sub>2</sub> CO-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.58, V	定量的
179	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CO-NH <sub>2</sub>	0.54, V	84
180	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	II	-CH <sub>2</sub> CO-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.58, III	定量的
181	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> CO-NH <sub>2</sub>	0.60, V	91
182	H	Cl	NH <sub>2</sub>	Cl	H	-CH <sub>3</sub>	0.71, III	定量的
183	F	H	H	H	F	-CH <sub>2</sub> CO-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.36, III	95

[表 28]

表13(続)

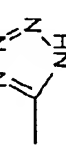
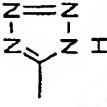
実施例 No.	A	D	E	L	X	R <sup>4</sup>	R <sub>T</sub>	収率 (理論値の%)
184	F	H	H	H	F	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.65, V	98
185	F	II	F	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.19, III	97
186	F	H	F	H	II	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.53, IV	92
187	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.56, IV	75
188	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.28, IV	72
189	H	H	-S-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.17, III	87
190	H	H	-S-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.53, IV	定量的
191	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.9, IV	86
192	H	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.32, IV	67
193	H	H	-O-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.79, IV	88
194	II	H	-O-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.42, IV	88
195	H	H	-SO <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.89, IV	88
196	H	H	-SO <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	H	H	-Cl-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.46, IV	89
197	II	-NO <sub>2</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.15, III	69
198	H	H		H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.42, V	定量的

表13(続)

実施例 No.	A	D	E	L	X	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
199	H	-CN	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.22, III	定量的
200	-Cl	H	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.25, II	95
201	H	II		H	II	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.75, V	35

(35)

特開平6-329652

68

[0190]  
[表30]

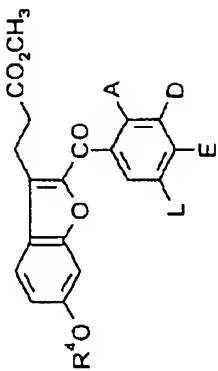
10

20

30

40

表14



実施例 No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>T</sub>	収率 (理論値の%)	融点 °C
202	II	II	Cl	H	—CH <sub>2</sub> —C≡N	0.5 (III)	76	75
203	H	H	Cl	H	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ·C≡N	0.32 (III)	85	77
204	H	H	CH <sub>3</sub>	H	—CH <sub>2</sub> —C(=O)—NH <sub>2</sub>	0.4 (IV)	87	160
205	H	H	NO <sub>2</sub>	II	—CH <sub>2</sub> —C(=O)—NH <sub>2</sub>	0.4 (IV)	97	181
206	H	H	CH <sub>3</sub>	H	—CH <sub>2</sub> —C(=O)—NH <sub>2</sub>	0.6 (IV)	66	123
207	H	NO <sub>2</sub>	H	H	—CH <sub>2</sub> —C(=O)—NH <sub>2</sub>	0.15 (IV)	88	181

71

72

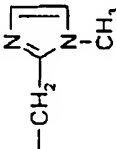
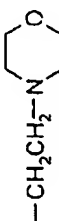
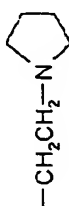
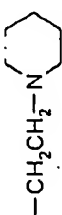
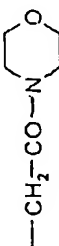

表14(続)

実施例 No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)	融点 °C
208	H	Br	H	H	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)---NH}_2$	0.24 (IV)	81	174
209	H	CN	H	H	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)---NH}_2$	0.17 (IV)	87	203
210	Cl	H	Cl	II	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)---NH}_2$	0.46 (IV)	48	161
211	H	H	CN	H	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)---NH}_2$	0.47 (IV)	85	206
212	H	H	Cl	H	$\text{---CH}_2\text{---COOH}$	0.52 (V)	36	
213	H	H	CH <sub>3</sub>	H	$\text{---CH}_2\text{---C}\equiv\text{N}$	0.37 (III)	96	
214	H	H	Cl	H	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)---N(CH}_3\text{)---}$	0.46 (IV)	定量的	
215	H	H	Cl	H	$\text{---SO}_2\text{CF}_3$	0.79 (III)	96	
216	H	H	CH <sub>3</sub>	H	$\text{---SO}_2\text{CF}_3$	0.75 (III)	82	

73

74

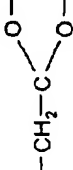
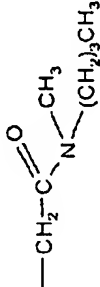
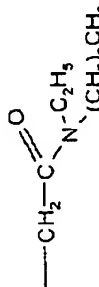
表14(続)

実施例 No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)	融点 °C
217	H	H	CH <sub>3</sub>	H		0.44 (IV)	90	
218	H	H	Cl	H	-CF <sub>2</sub> H	0.34 (II)	48	
219	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	0.44 (II)	20	96
220	H	H	Cl	H		0.4 (IV)	89	
221	H	H	Cl	H		0.23 (IV)	79	
222	H	H	Cl	H		0.31 (IV)	89	
223	H	H	Cl	H		0.43 (IV)	94	123-124
224	H	H	Cl	H		0.71 (IV)	96	

75

76

表14(続)

実施例 No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)	融点 °C
225	H	Cl	H	II	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.37 (IV)	78	185
226	H	H	Br	II	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.46 (IV)	72	160
227	H	H	Cl	H		0.15 (VI)	30	114
228	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.79 (III)	16	224
229	H	H	Cl	II	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	0.21 (III)	32	96
230	H	H	Cl	II		0.8 (IV)	90	
231	H	H	Cl	II		0.8 (IV)	96	

77

78

表14(続)

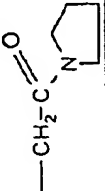
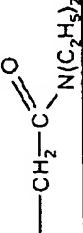
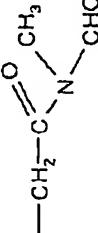
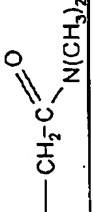
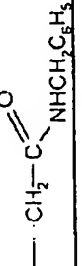
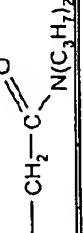

実施例 No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>T</sub>	収率 (理論値の%)	融点 °C
232	II	II	Cl	H		0.56 (IV)	85	123-4
233	H	H	Cl	H		0.74 (IV)	93	
234	H	H	Cl	H		0.84 (IV)	10	
235	H	H	Cl	H		0.57 (IV)	95	144-146
236	H	H	Cl	H		0.84 (IV)	64	126-129
237	H	H	Cl	H		0.91 (IV)	96	99-101



表14(続)

実施例 No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)	融点 °C
238	H	H	Cl	H	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)N(C}_4\text{H}_9)_2$	0.91 (IV)	91	
239	H	H	Cl	H	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)N(i-Bu)}$	0.9 (IV)	72	133-135
240	II	H	Cl	H	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)NCH}_3$	0.52 (IV)	30	135-137
241	H	H	Cl	II	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)NCH}_2\text{CH=CH}_2$	0.73 (IV)	75	129
242	H	H	Cl	H	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)N-C}_3\text{H}_7$	0.64 (IV)	61	121
243	H	H	Cl	H	-COCH <sub>3</sub>	0.27 (II)	67	

表14(続)

実施例 No.	A	D	E	L	R <sup>4</sup>	R <sub>T</sub>	収率 (理論値の%)	融点 °C
244	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.4 (V)	62	114-116
245	H	H	CH <sub>3</sub>	H		0.8 (III)	10	
246	H	H	Cl	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> OH	0.4 (III)	22	128

(42)

特開平6-329652

82

【0197】実施例65の方法と同様にして表15に示す化合物を製造した：

【0198】

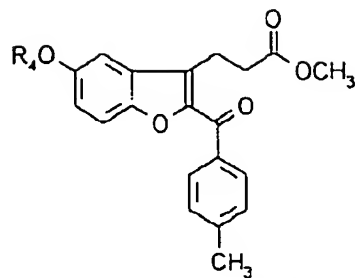
【表37】

10

20

30

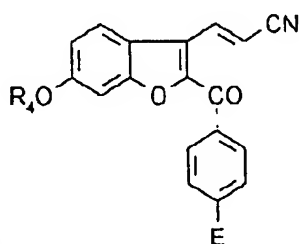
表15



実施例No.	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
247	-CH <sub>2</sub> -CO-OCH <sub>3</sub>	0.71, IV	74
248	-CH <sub>2</sub> -CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.72, IV	78
249	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	0.30, IV	20

実施例132の方法と同様にして表16に示す化合物を製造した：

表16



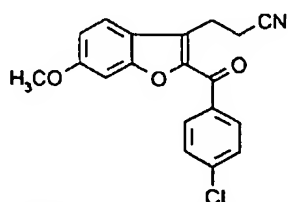
実施例No.	R <sub>4</sub>	E	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
250	H <sub>3</sub> C-	Cl	0.42, II	61

【0199】実施例251

2-(4-クロロベンゾイル)-6-メトキシ-3-ベンゾ  
フランプロピオニトリル

【0200】

【化43】



【0201】実施例250からの化合物0.49g (1.45ミリモル)をメタノール10ml中に懸濁させ、そして木炭担持パラジウム触媒(5%)60mgの存在下にて3.5バール及び室温で1時間水添した。触媒を濾別し、そして残渣を蒸発させた。更に適当ならば生成物

をクロマトグラフィーにより精製した。

【0202】収率：71%

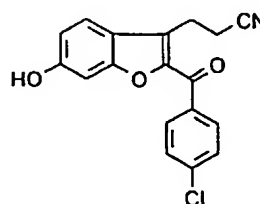
R<sub>f</sub> = 0.40, II

実施例252

2-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-3-ベン  
ゾフランプロピオニトリル

【0203】

【化44】



【0204】表題の化合物を実施例251により製造し

50 た。

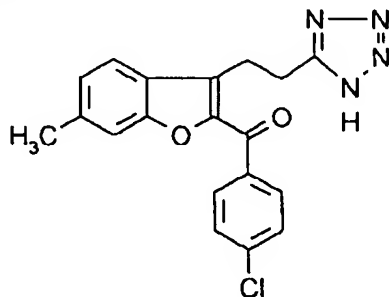
85

【0205】実施例253

(4-クロロフェニル)-(6-メトキシ-3-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-エチル]-ベンゾフラン-2-イル)-メタノン

【0206】

【化45】



【0207】実施例251からの化合物0.2g(0.59ミリモル)をキシレン5mlに溶解し、そして塩化トリブチルスズ0.17ml(0.59ミリモル)及びアジ化ナトリウム38.4mgを加えた。生じた混合物をアルゴン雰囲気下にて80°Cで3日間加熱した。混合物を周囲温度に冷却した後、このものを攪拌しながら氷冷し、HClガスで飽和した乾燥メタノール10mlに加えた。真空中で濃縮する前に混合物を90分間攪拌した。残渣をクロマトグラフィーにより精製した。

【0208】収率:49%

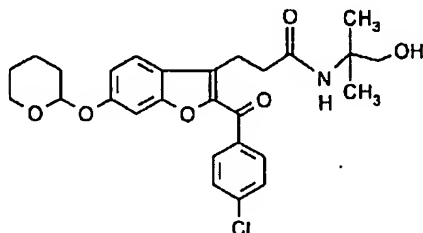
Rf:0.02、V

実施例254

3-[2-(4-クロロベンゾイル)-6-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]-ベンゾフラン-3-イル]-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-プロピオンアミド

【0209】

【化46】



【0210】実施例4からの酸3.0g(7.0ミリモル)をアセトニトリル10ml/ピリジン10mlの混合物に溶解し、そして2-アミノ-2-メチルプロパノール623mg(7.0ミリモル)、トリエチルアミン2.9ml(21.0ミリモル)及びテトラクロロメタン2.03ml(21.0ミリモル)を加えた。アセトニトリル10ml/ピリジン10mlの混合物に溶解したトリフェニルホスフィン5.5g(21.0ミリモル)を滴下しながら加えた。室温で12時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで3回抽出した。有機相

86

をNaCl溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、そして溶媒を真空中で除去した。残渣をジクロロメタン/メタノール(9:1)を用いてクロマトグラフィーにより精製した。

【0211】収量:2.42g(72%)

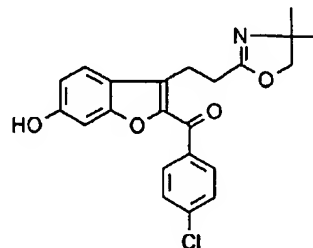
Rf:0.64、V

実施例255

(4-クロロフェニル)-(3-[2-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾル-2-イル)-エチル]-6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-メタノン

【0212】

【化47】



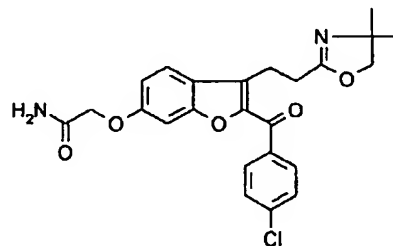
【0213】塩化チオニル0.58ml(8ミリモル)を攪拌しながら実施例254からの化合物1.0g(2.0ミリモル)に滴下して加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、そして過剰の塩化チオニルを真空中で除去した。残渣を水中に取り入れ、そして溶液のpH値を1N水酸化ナトリウム溶液を加えることによりpH=8に調整した。水相をエチルエーテルで3回抽出し、そして溶媒を真空中で除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0214】実施例256

2-[2-(4-クロロベンゾイル)-3-[2-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾル-2-イル)-エチル]-ベンゾフラン-6-イルオキシ]-アセトアミド

【0215】

【化48】



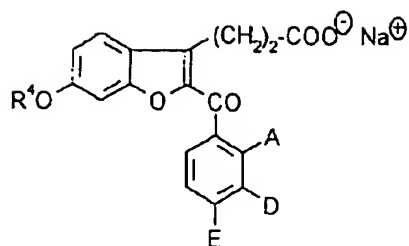
【0216】表題の化合物を実施例65により製造した。



【0217】カルボン酸とNaOHとの反応により表17に示す化合物を製造した。

【0218】

【表38】

表17

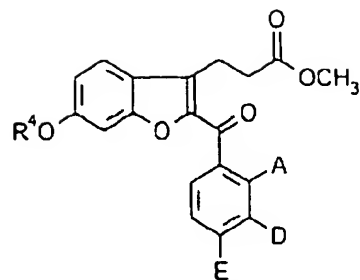


実施例 No.	R <sup>4</sup>	A	D	E	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
257	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	H	H	Cl	0.1 (V)	95
258	-CH <sub>2</sub> -CO-N 	H	H	Cl	0.2 (V)	98
259	-CH <sub>2</sub> -CO-N 	H	H	Cl	0.2 (V)	97
260	-CH <sub>2</sub> -CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	0.15 (V)	98

【0219】実施例65と同様にして表18に示す化合物を製造した：

【0220】  
【表39】

表18

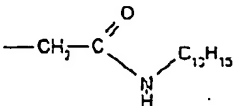
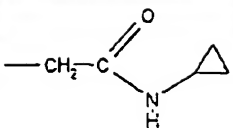
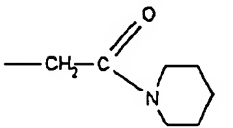
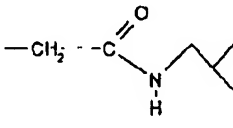
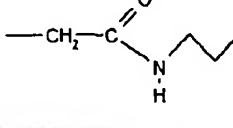


実施例 No.	A	D	E	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub>	収率(理 論値%)
261	H	H	CH <sub>3</sub>		0.58 (IV)	57
262	H	H	CH <sub>3</sub>		0.25 (IV)	80
263	H	H	CH <sub>3</sub>		0.36 (IV)	86
264	H	H	CH <sub>3</sub>		0.30 (IV)	74
265	H	H	CH <sub>3</sub>		0.33 (IV)	74

【0221】

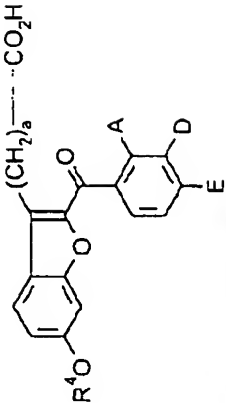
【表40】

表18(続)

実施例 No.	A	D	E	R <sup>4</sup>	R <sub>f</sub>	収率(理 論値の%)
266	H	H	Br		0.5 (IV)	86
267	H	H	Br		0.28 (IV)	75
268	H	H	Br		0.28 (IV)	86
269	H	H	Br		0.29 (IV)	65
270	H	H	Br		0.28 (IV)	80

実施例 5 1 の方法と同様にして表 1 9 に示す化合物を製造した：

表 1 9



実施例 No.	A	D	E	R <sup>4</sup>	a	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
271	H	Cl	H	-OH	2	0.2 (IV)	83
272	II	II	Cl	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)---NH---CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$	2	0.15 (IV)	95
273	II	II	Cl	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)---N(CH}_2\text{)---C}_6\text{H}_9$	2	0.3 (IV)	40
274	H	H	Cl	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N---}$ (piperidine ring)	2	0.6 (V)	42
275	II	II	Cl	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N---}$ (pyrrolidine ring)	2	0.05 (V)	20

[ 表 4 2 ]





表19(続)

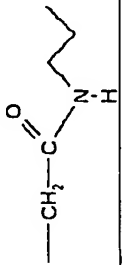
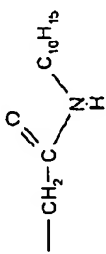
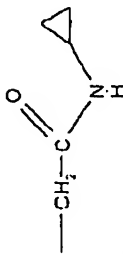
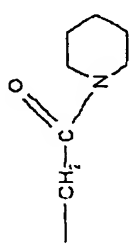
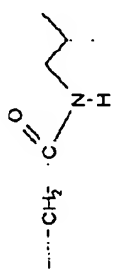
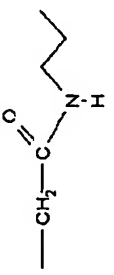
実施例 No.	A	D	E	R <sup>4</sup>	a	R <sub>T</sub>	収率 (理論値の%)
281	H	H	Br		2	0.27 (V)	85
282	H	H	CH <sub>3</sub>		2	0.54 (V)	58
283	H	H	CH <sub>3</sub>		2	0.26 (V)	88
284	H	H	CH <sub>3</sub>		2	0.44 (V)	47

表19(続)

実施例 No.	A	D	E	R <sup>4</sup>	a	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
285	H	H	CH <sub>3</sub>		2	0.26 (V)	85
286	H	H	CH <sub>3</sub>		2	0.22 (V)	74

99

(51)

特開平6-329652

100

【0226】実施例120の方法と同様にして表20に示す化合物を製造した：

【0227】

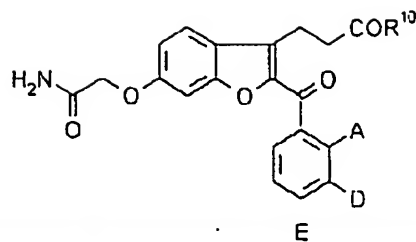
【表45】

10

20

30

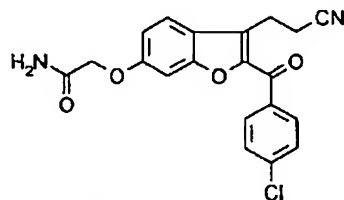
40



実施例 No.	A	D	E	R <sup>10</sup>	R <sub>f</sub>	収率 (理論値の%)
287	H	H	Br	-O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.2 (IV)	40
288	H	H	Br	-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.22 (IV)	43

## 【0228】実施例289

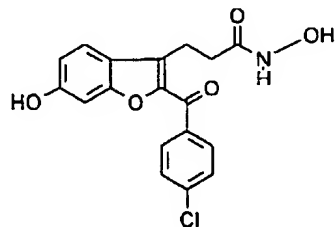
2-[2-(4-クロロベンゾイル)-3-(2-シアノエチル)-ベンゾフラン-6-イル-オキシ]-アセトアミド  
【0229】  
【化49】



【0230】表題の化合物を実施例65により製造した。

## 【0231】実施例290

3-[2-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-3-イル]-プロピオヒドロキサム酸  
【0232】  
【化50】



【0233】実施例58からの酸0.9g(2.6ミリモル)をTHFに溶解した。カルボニルジイミダゾール1.85g(11.1ミリモル)を加え、そして反応混合物を室温で12時間攪拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩0.36g(5.22ミリモル)を加え、そして混合物を更に6時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして残渣を酢酸エチルに溶解した。有機相を水で3回、NaHCO<sub>3</sub>溶液で1回及びNaCl溶液で1回洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣を更にクロマトグラフィーにより精製した。

【0234】収量:140mg(15%)

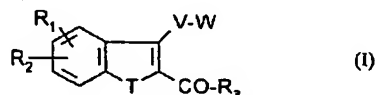
R<sub>f</sub>:0.29、V

本発明の主たる特徴及び態様は以下のとおりである。

【0235】1. 一般式

20 【0236】

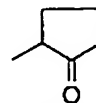
【化51】



【0237】式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一もしくは相異なり、かつ水素、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルまたは式-OR<sup>4</sup>、-SR<sup>4</sup>もしくは-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>の基を表わし、ここにR<sup>4</sup>は水素または炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一もしくは相異なり、かつ水素、炭素原子3~6個を有するシクロアルキル、またはN、S及びOよりなる群からのヘテロ原子3個までを有し、随時ハロゲン、シアノ、ニトロまたは各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で置換されていてもよい5~7員の飽和もしくは不飽和の複素環を表わすか、式

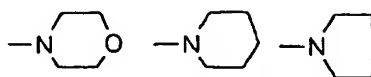
【0238】

40 【化52】



【0239】の残基を表わすか、或いは各々炭素原子8個までを有し、かつ各々随時トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたはN、S及びOよりなる群からのヘテロ原子3個までを有し、かつ芳香族環が融合し得る5~7員の飽

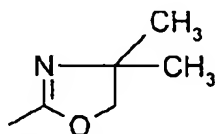
和もしくは不飽和の複素環、N-メチル置換されたイミ  
ダゾリル、式



【0241】の残基またはフェニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されていてもよく、ここに全ての環は随時ニトロ、ハロゲン、カルボキシまたは各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されていてもよい、またはアルキルもしくはアルケニルは式 $\text{CO-NR}^a\text{R}^b$ の基で置換される直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わし、ここに $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ は同一もしくは相異なり、かつフェニル、アダマンチル、炭素原子3~7個を有するシクロアルキル、ベンジル、水素、ホルミル、各々炭素原子6個までを有し、かつ随時カルボキシ、ヒドロキシまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシカルボニルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わすか、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ は窒素原子と一緒に5~7員の飽和もしくは不飽和の複素環を形成するか、或いは $\text{R}^a$ はヒドロキシル基、ジフルオロメチルまたは式 $\text{SO}_2\text{-X}$ の基の保護基を表わし、ここにXはトリフルオロメチル、フェニルまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、Tは酸素または硫黄原子を表わし、Vは各々炭素原子2~8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンまたはアルケニレンを表わし、Wはシアノ、テトラゾリルまたは式 $\text{CO-R}^{10}$ 、 $\text{CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{-R}^{14}$ もしくは $\text{PO(OR}^{11})\text{(OR}^{12})$ の基、或いは式

【0242】

【化54】

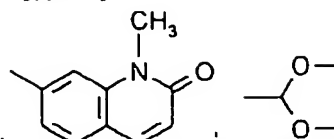


【0243】の残基を表わし、ここに $\text{R}^{10}$ はヒドロキシル、炭素原子3~7個を有するシクロアルキルオキシまたは炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを表わし、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 及び $\text{R}^{13}$ は同一もしくは相異なり、かつ水素、フェニル、または各々炭素原子6個までを有し、かつ随時ヒドロキシルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアシルを表わすか、 $\text{R}^{11}$ は水素を表わすし、そして $\text{R}^{12}$ はヒドロキシルを表わすか、或いは $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ は窒素原子と一緒に5または6員の飽和複素環を形成し、 $\text{R}^{14}$ は炭素原子6個までを有し、随時フェニルまた

\*

【0240】

【化53】

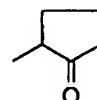


はトリフルオロメチルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わすか、或いは随時ハロゲン、シアノ、ニトロまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルよりなる群からの置換基で置換されていてもよいフェニルを表わし、 $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ は同一もしくは相異なり、かつ水素または炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $\text{R}^{13}$ はヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、テトラゾリル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、各々炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは式 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $\text{-(O)-SO}_2\text{-R}^{19}$ もしくは $\text{-SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ の基よりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されるフェニルを表わし、ここにaは0または1の数を表わし、 $\text{R}^{17}$ 及び $\text{R}^{18}$ は $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ に対して上を示す意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なるか、或いは $\text{R}^{17}$ は水素を表わし、 $\text{R}^{18}$ は炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルを表わし、 $\text{R}^{19}$ は上記の $\text{R}^{14}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なり、そして $\text{R}^{20}$ 及び $\text{R}^{21}$ は上記の $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なる、のベンゾフラニル及びチオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体。

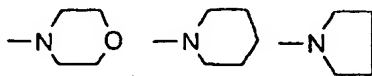
【0244】2.  $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が同一もしくは相異なり、かつ水素、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、トリフルオロメチルまたは式 $\text{OR}^3$ 、 $\text{-SR}^3$ もしくは $\text{-NR}^4\text{R}^5$ の基を表わし、ここに $\text{R}^3$ が水素、または炭素原子3個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ が同一もしくは相異なり、かつ水素、随時フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロまたは各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、キノリル、ビリジル、イミダゾリル、1,3-チアゾリルまたはチエニルを表わすか、式

【0245】

【化55】



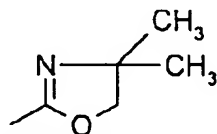
【0246】の残基を表わすか、或いは各々炭素原子6個までを有し、かつ随時トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは芳香環を融合し得るキノリ \*



【0248】の残基或いはフェニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されていてもよく、ここに全ての環が随時ニトロ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、カルボキシまたは各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~2置換されていてもよい、或いはアルキルまたはアルケニレンが式-CO-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>の基で置換される直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わし、ここにR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一もしくは相異なり、かつフェニル、アダマンチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ベンジル、ホルミル、水素、各々炭素原子5個までを有し、かつ随時カルボキシ、ヒドロキシまたは炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシカルボニルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニルを表わすか、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が窒素原子と一緒になってモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピロリジニル環を形成するか、或いはR<sup>1</sup>がアセチル、ベンジル、テトラヒドロフラニル、ジフルオロメチルまたは式-SO<sub>2</sub>-Xの基を表わし、ここにXがトリフルオロメチル、フェニルまたはメチルを表わし、Tが酸素または硫黄原子を表わし、Vが各々炭素原子2~6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンまたはアルケニレンを表わし、Wがシアノ、テトラゾリルまたは式-CO-R<sup>3</sup>、-CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-CONR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>もしくはPO(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>9</sup>)の基、或いは式

【0249】

【化57】

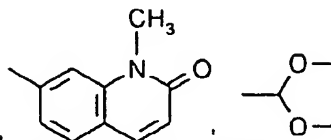


【0250】の残基を表わし、ここにR<sup>10</sup>がヒドロキシル、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシまたは炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを表わし、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>が同一もしくは相異なり、かつ水素、フェニル、各々炭素原子4個までを有し、かつ随時ヒドロキシルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のア

\*ル、ピリジル、ピラゾリル、1,3-チアジアゾリルもしくはチエニル、イミダゾリルもしくはN-メチル置換されたイミダゾリル、式

【0247】

【化56】



ルキルまたはアシルを表わすか、R<sup>14</sup>が水素を表わし、そしてR<sup>14</sup>がヒドロキシルを表わすか、或いはR<sup>14</sup>及びR<sup>15</sup>が窒素原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル環を形成し、R<sup>14</sup>が炭素原子5個までを有し、随時フェニルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わすか、或いは随時フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロまたは炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルよりなる群からの置換基で置換されていてもよいフェニルを表わし、R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>が同一もしくは相異なり、かつ水素または炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、R<sup>18</sup>がヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、テトラゾリル、各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは式-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>、-(O)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sup>21</sup>もしくは-SO<sub>2</sub>-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>の基よりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されてもよいフェニルを表わし、ここにaが0または1の数を表わし、R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>がR<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>に対して上に示す意味を有し、かつ後者と同一であるか、または相異なるか、R<sup>17</sup>が水素を表わし、R<sup>18</sup>が炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルを表わし、R<sup>19</sup>が上記のR<sup>14</sup>の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なり、そしてR<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>が上記のR<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なる、上記1に記載のベンゾフラニル-及び-チオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体。

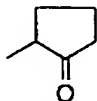
【0251】3. R<sup>1</sup>が水素を表わし、R<sup>2</sup>がフッ素、塩素、臭素、ニトロ、トリフルオロメチルまたは式-OR<sup>3</sup>もしくは-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>の基を表わし、ここにR<sup>4</sup>が式-SO<sub>2</sub>Xの基を表わし、ここにXがフェニル、トリフルオロメチルまたはメチルを表わすか、或いはR<sup>4</sup>が水素、随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロまたは各々炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で置換されていてもよいジフ

107

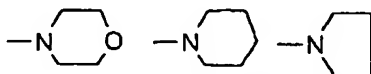
ルオロメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジル、アセチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、キノリル、ビリジル、イミダゾリルまたはチエニルを表わすか、式

【0252】

【化58】



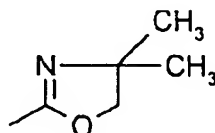
【0253】の残基を表わすか、或いは各々炭素原子5\*10



【0255】の残基或いはフェニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~2置換されていてもよく、ここに全ての環が随時ニトロ、フッ素、塩素、臭素、カルボキシまたは各々炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルもしくはアルコキシカルボニルよりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~2置換されていてもよい、或いはアルキルまたはアルケニレンが式 $\text{CO-NR}^{\text{R}^1}\text{R}^2$ の基で置換される直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニレンを表わし、ここに $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が同一もしくは相異なり、かつ随時カルボキシ、ヒドロキシまたは炭素原子3個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシカルボニルで置換されていてもよいフェニル、ベンジル、アダマンチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ホルミル、水素、各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルケニルを表わすか、或いは $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が窒素原子と一緒になってモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピロリジニル環を形成し、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ が水素、メチルまたはエチルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^2}$ が水素、メチルまたはエチルを表わし、 $\text{T}$ が酸素または硫黄原子を表わし、 $\text{V}$ が各々炭素原子2~5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンまたはアルケニレンを表わし、 $\text{W}$ がシアノ、テトラゾリルまたは式 $\text{CO-R}^{\text{R}^3}$ 、 $\text{CO-NR}^{\text{R}^4}\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^{\text{R}^6}\text{SO}$ 、 $\text{R}^{\text{R}^7}$ もしくは $\text{PO(OR}^{\text{R}^8})$ の基、或いは式

【0256】

【化60】



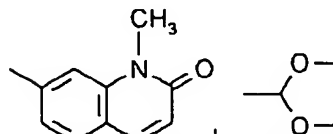
【0257】の残基を表わし、ここに $\text{R}^{\text{R}^1}$ がヒドロキシ、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシまたは炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ 、 $\text{R}^{\text{R}^2}$

108

\*個までを有し、かつ各々随時トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、各々炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは芳香族環が融合し得るキノリル、イミダゾリルもしくは $\text{N}$ -メチル置換されたイミダゾリル、ビリジル、または式

【0254】

【化59】



$\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が同一もしくは相異なり、かつフェニル、水素、各々炭素原子4個までを有し、かつ随時ヒドロキシルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアシルを表わすか、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ が水素を表わし、そして $\text{R}^{\text{R}^2}$ がヒドロキシルを表わすか、或いは $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が窒素原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル環を形成し、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ が炭素原子4個までを有し、随時フェニルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わすか、或いは随時フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロまたは炭素原子3個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルよりなる群からの置換基で置換されていてもよいフェニルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が同一もしくは相異なり、かつ水素または炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^3}$ がヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、テトラゾリル、各々炭素原子6個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニルもしくはアシルまたは式 $\text{NR}^{\text{R}^4}\text{R}^{\text{R}^5}$ 、 $\text{(O)}_n$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{R}^{\text{R}^6}$ もしくは $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}^{\text{R}^7}\text{R}^{\text{R}^8}$ の基よりなる群からの同一もしくは相異なる置換基で1~3置換されてもよいフェニルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^7}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ が $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ に対して上に示す意味を有し、かつ後者と同一であるか、または相異なるか、 $\text{R}^{\text{R}^7}$ が水素を表わし、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ が炭素原子5個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルを表わし、 $\text{R}^{\text{R}^9}$ が上記の $\text{R}^{\text{R}^1}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なり、そして $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ が上記の $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^2}$ の意味を有し、かつ後者のものと同一であるか、または相異なる、上記1に記載のベンゾフラニル及びチオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体。

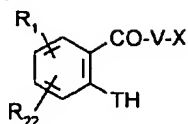
【0258】4. 病気を防除するための上記1~3のいずれかに記載のベンゾフラニル及びチオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体。

109

【0259】5. [A]一般式(II)

【0260】

【化61】



(II)

【0261】式中、R<sup>1</sup>、T、W及びVは上記の意味を有し、R<sup>22</sup>は式-OR<sup>4'</sup>の基を表わし、ここにR<sup>4'</sup>は上記のR<sup>4</sup>の意味を有するが、水素は表わさない、の化合物を不活性溶媒中及び塩素の存在下にて常法による環

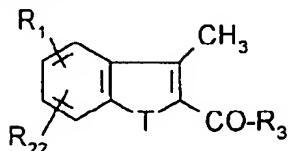
R<sup>3</sup>-CO-CH<sub>2</sub>-Y (III)

式中、R<sup>3</sup>は上記の意味を有し、そしてYは代表的な脱離基例えば塩素、臭素、ヨウ素、トシルまたはメチレート、好ましくは臭素を表わす、の化合物と反応させ、

[B] Vがアルケニルを表わす場合、一般式(IV)

【0262】

【化62】



(IV)

\*

(OR<sup>21</sup>)<sub>2</sub>P(O)-CH<sub>2</sub>-CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> (VII)

式中、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は上記の意味を有し、R<sup>21</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキルを表わす、の化合物と反応させ、遊離のヒドロキシル官能基(R<sup>4</sup>=H)の場合、保護基を常法により除去し、酸(R<sup>10</sup>=OH)の場合、エステルを加水分解し、エステルの変法(R<sup>10</sup>=OH)の場合、酸を※30

HN-R<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (VIII)

式中、R<sup>14</sup>及びR<sup>15</sup>は上記のR<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>の意味を有し、そしてR<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>は上記の意味を有する、を用い、直接エステルから出発するか、または遊離カルボン酸から出発して適当ならば上のもの及び/または補助剤の存在下で続いてスルホンアミド化のアミド化を行うことを特徴とする、上記1~3のいずれかに記載のベンゾフラニル-及びチオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体の製造方法。

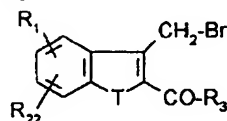
【0268】6. 少なくとも1つの上記1~3のいずれかに記載のベンゾフラニル-及びチオフェニル-アルカ ★

110

\*【0263】式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、T及びR<sup>11</sup>は上記の意味を有する、の化合物を最初に不活性溶媒中及び触媒の存在下におけるN-ブロモスクシンイミドとの反応により一般式(V)

【0264】

【化63】

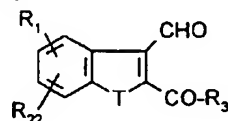


(V)

【0265】式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、T及びR<sup>10</sup>は上記の意味を有する、の化合物に転化させ、次に続いて一般式(VI)

【0266】

【化64】



(VI)

20 【0267】式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、T及びR<sup>11</sup>は上記の意味を有する、の化合物に加水分解し、最後の工程で不活性溶媒中及び塩基の存在下で一般式(VII)

\*

※常法により触媒の存在下で適当なアルコールを用いてエステル化し、そしてアミド及びスルホンアミド(R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup>=-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>/W=-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>/-CONR<sup>13</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>)の場合、式(VIII)のアミンまたは式(IX)のスルホンアミン

H-NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> (IX)

★ン-カルボン酸誘導体を含む薬剤。

【0269】7. 急性及び慢性炎症工程を処置及び防除する際の上記6に記載の薬剤。

【0270】8. 気道、動脈硬化の急性及び慢性炎症を処置及び防止し、そして再酸素飽和後の梗塞組織に対する損傷を減少させるための上記6に記載の薬剤。

【0271】9. 薬剤を製造する際の上記1~3のいずれかに記載のベンゾフラニル-及びチオフェニル-アルカン-カルボン酸誘導体の使用。

フロントページの続き

(72)発明者 クラウス・ヘルムート・モールス  
ドイツ42113ブツベルタール・ビルトシュ  
タイク24

(72)発明者 ルドルフ・ハンコ  
ドイツ45134エツセン・バルトザウム25

(72)発明者 ジョニー・エドワード・バトラー・ランソフ  
フ  
ドイツ42115ブツベルタール・パールケシ  
ユトラッセ5



(72)発明者 マゼン・エスーサイエド  
ドイツ42113ブツベルタール・フアルケン  
ベルク39  
(72)発明者 グラハム・スタートン  
イギリス・メイデンヘッド エスエル62デ  
イダブリュー・ブレイ・ウインザーロード  
184

(72)発明者 スチーブ・タドホープ  
イギリス・パークシャー エスエル4 4  
ジェイエイチ・ウインザー・ケントンズレ  
イン47  
(72)発明者 トレバー・アブラム  
イギリス・バツキングラムシャー・マーロ  
ウ・マーロウボトム214  
(72)発明者 ウエンディ・ジェイ・マクドナルド・ギブ  
ソン  
イギリス・オツクスフオード・ユーエルム  
ウオリングフオード・コテスモアレイン2